

HABILITATIONSSCHRIFT
ZUR ERLANGUNG DER LEHRBEFÄHIGUNG
FÜR DAS FACH EPIDEMIOLOGIE UND
SOZIALMEDIZIN

**„Regionale Trends der kardiovaskulären
Mortalität: Bedeutung für das
Versorgungsmanagement von Patienten mit
Herz-Kreislauf-Erkrankungen“**

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

Dr. med. Jacqueline Müller-Nordhorn
geboren am 01.10.1966 in München

Dekan: Prof. Dr. med. Martin Paul

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. Alexander Krämer
2. Prof. Dr. med. Gernot Klein

Eingereicht: 11. April 2004

Datum der Habilitation: 17. Januar 2005

Abstract (deutsch)

Innerhalb von Deutschland gibt es erhebliche Unterschiede in der kardiovaskulären Mortalität mit einer erhöhten Mortalität in den ostdeutschen im Vergleich zu den westdeutschen Bundesländern. Das Risiko, an einer koronaren Herzkrankheit oder einem Schlaganfall zu sterben, ist in Ostdeutschland etwa 50% höher als in Westdeutschland. Damit hat sich das Risikoverhältnis seit der Wiedervereinigung insgesamt wenig verändert, obwohl sowohl in Ost- als auch in Westdeutschland die kardiovaskuläre Mortalität abgenommen hat. Mögliche Ursachen für die regionale Variation sind Unterschiede bei kardiovaskulären Risikofaktoren, soziodemographischen Faktoren, Lebensstilfaktoren, Umwelteinflüssen und in der medizinischen Versorgung. In ganz Deutschland wird ein hoher Prozentsatz von Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen nicht entsprechend den aktuellen Leitlinien europäischer Fachgesellschaften behandelt. Eine inadäquate Einstellung von Risikofaktoren kann neben einer erhöhten Morbidität auch über den Verlust an Produktivität zu hohen indirekten Kosten für die Gesellschaft führen, ebenso wie zu einer Einschränkung der Lebensqualität für die Patienten. Neben einer adäquaten Prävention ist auch das „richtige“ Verhalten bei Auftreten von kardiovaskulären Symptomen wesentlich (Notrufnummer „112“), da sich ein hoher Prozentsatz der Todesfälle bereits vor Erreichen des Krankenhauses ereignet. Insgesamt zeigt sich eine deutliche Diskrepanz zwischen den Ergebnissen der klinischen Forschung und der Versorgungssituation im Alltag. Um längerfristig die Versorgung der Patienten zu verbessern, sind gezielte Interventionen erforderlich, um die Einhaltung der Leitlinien durch die Ärzte zu fördern und die Compliance der Patienten mit Lebensstilmaßnahmen und medikamentöser Therapie zu verbessern. Längerfristige Ziele sind die Verringerung der Kluft in der kardiovaskulären Mortalität zwischen Ost- und Westdeutschland und eine weitere Reduktion der Mortalität durch eine verbesserte Prävention.

Schlagwörter: Kardiovaskuläre Erkrankungen, regionale Variation, Mortalität, medizinische Versorgung

Abstract (english)

Within Germany, there is a considerable regional variation in cardiovascular mortality with an increased mortality in the East compared to the West. The relative risk of cardiovascular death due to coronary heart disease or stroke is about 50% higher in East compared to West Germany. Despite an overall decrease in cardiovascular mortality in both East and West Germany, the risk ratio has remained largely constant since reunification. Possible explanations for the regional variation include differences in cardiovascular risk factors, socio-demographic factors, lifestyle, environmental conditions, and medical care. In addition, a high percentage of patients with cardiovascular diseases in Germany are not treated according to current international guidelines. Apart from an increased morbidity, inadequate treatment of risk factors may lead to a high amount of indirect costs due to productivity loss. Also, health-related quality of life is reduced in patients with cardiovascular diseases. As a high percentage of cardiovascular deaths occur prior to the arrival at the hospital, it is also important to educate people at risk about an appropriate help seeking behaviour in the case of an acute event (e. g. emergency number “112”). To conclude, research results are not sufficiently

translated into routine medical care. Interventions are, therefore, needed to improve both compliance of physicians with current guidelines and compliance of patients with lifestyle measures and medication. In the long term, the gap in cardiovascular mortality between East and West Germany should be narrowed and preventive measures should be improved to further reduce cardiovascular mortality in Germany

Keywords: Cardiovascular diseases, regional variation, mortality, medical care

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	6
1.1	Forschungsansatz	6
1.2	Internationale Trends und regionale Variation der Herz-Kreislauf-Erkrankungen	8
1.2.1	Bedeutung der Herz-Kreislauf-Erkrankungen für die Gesamtmortalität	8
1.2.2	Koronare Herzkrankheit	8
1.2.3	Schlaganfall	11
1.3	Plötzlicher Herztod und auslösende Faktoren für koronare Ereignisse.....	13
1.4	Risikofaktoren von Herz-Kreislauf-Erkrankungen	15
1.5	Versorgungsmanagement bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit	18
1.5.1	Maßnahmen der Sekundärprävention	18
1.5.2	Umsetzung der Leitlinien in die Praxis im europäischen Vergleich.....	18
1.5.3	Kardiologische Rehabilitation	20
1.5.4	Prähospitalphase und zeitliche Verzögerungen	22
1.6	Lebensqualität von Patienten mit koronarer Herzkrankheit	23
2	FRAGESTELLUNGEN DER VORGESTELLTEN ARBEITEN	26
2.1	Regionale Trends der Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Deutschland	26
2.2	Versorgungsmanagement bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit	27
2.3	Lebensqualität von Patienten mit koronarer Herzkrankheit	28
3	RELEVANTE ORIGINALARBEITEN	30
3.1	Trends und regionale Variation der Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Deutschland	30
3.2	Versorgungsmanagement bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit	31
3.3	Forschung zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität	32
4	DISKUSSION.....	33
4.1	Trends und regionale Variation der Herz-Kreislauf-Erkrankungen	33
4.1.1	Methodische Probleme beim Vergleich kardiovaskulärer Mortalitätsraten.....	33
4.1.2	Mögliche Ursachen für regionale Mortalitätsunterschiede	35
4.1.3	Ökologische Vergleiche und damit verbundene Limitationen	37
4.1.4	Ansätze für Prävention und Gesundheitsförderung.....	38
4.2	Versorgungsmanagement bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit	40

4.2.1	Defizite im Versorgungsmanagement.....	40
4.2.2	Beachtung der Leitlinien durch die behandelnden Ärzte	40
4.2.3	Compliance seitens der Patienten	41
4.2.4	Interventionen zur Verkürzung von Prä- und Intrahospitalphase	42
4.3	Lebensqualität von Patienten mit koronarer Herzkrankheit	44
4.3.1	Einbeziehung der Lebensqualität bei der Evaluation von Interventionen	44
4.3.2	Methodische Probleme bei der Erfassung der Lebensqualität	44
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	47
6	ABKÜRZUNGEN	50
7.	LITERATURVERZEICHNIS	51
8	DANKSAGUNG.....	62

1 EINLEITUNG

1.1 Forschungsansatz

Randomisierte, kontrollierte Interventionsstudien nach den Standards von Good Clinical Practice haben die Effektivität einer Reihe von kardiovaskulären Medikamenten und therapeutischen Maßnahmen in der Primär- und Sekundärprävention der Herz-Kreislauf-Erkrankungen belegt. Epidemiologische Kohortenstudien wie z. B. die Framingham und PROCAM (Prospektive Cardiovasculäre Münster) Studien haben für größere Populationen kardiovaskuläre Risikofaktoren ermittelt und ermöglichen die Risikoabschätzung und damit die Identifizierung von Hochrisikopatienten in der Primärprävention (Anderson 1991, Assmann 1998). Ergänzt werden Daten epidemiologischer Studien durch Statistiken, z. B. öffentliche Mortalitäts- und Morbiditätsregister. Leitlinien der verschiedenen Fachgesellschaften wie z. B. der European Society of Cardiology, der American Heart Association und der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie inkorporieren die Ergebnisse klinischer und epidemiologischer Studiendaten und entwickeln therapeutische Standards (Pearson 2002, De Backer 2003, Gohlke 2003). Das Zusammenwirken bei der Umsetzung der Forschungsergebnisse und Leitlinien in die medizinische Praxis („usual care“) (Abbildung 1) scheint jedoch vielfach nicht gut zu gelingen und somit die Versorgung der Patienten hinter den tatsächlichen Erfordernissen und Möglichkeiten zurückzubleiben.

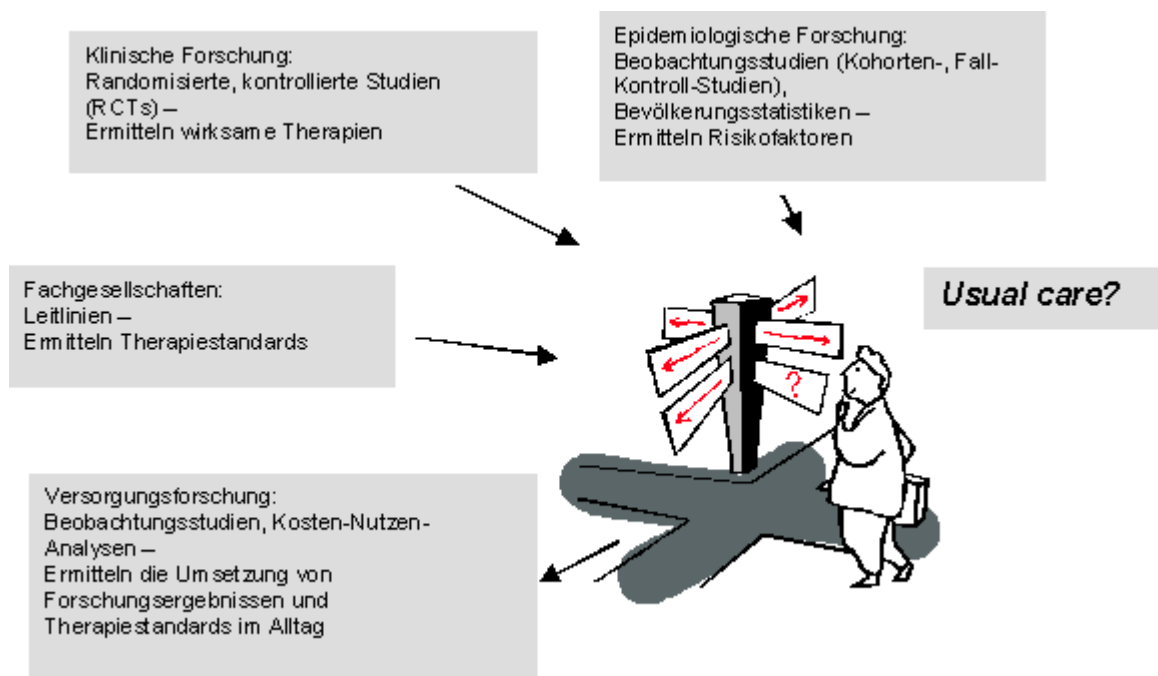


Abbildung 1: Zusammenspiel zwischen klinischer und epidemiologischer Forschung, Leitlinien und Ärzten und Patienten in der klinischen Versorgungssituation im Alltag (usual care)

Um die Umsetzung der ersten Version der europäischen Leitlinien (1994) in der medizinischen Praxisrealität zu untersuchen, wurde 1995-96 die EUROASPIRE I (European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events) in neun europäischen Ländern durchgeführt (EUROASPIRE Study Group 1997). Die EUROASPIRE I Studie zeigte, dass in der Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit die koronaren Risikofaktoren zu einem hohen Prozentsatz nicht ausreichend eingestellt waren. Die medikamentöse Therapie entsprach häufig nicht den Empfehlungen der Leitlinien. Von allen Patienten nach koronarem Ereignis nahmen 81% Aspirin, 54% einen β -Blocker, 19% ein Statin und 30% einen ACE (Angiotensin converting enzyme)-Hemmer ein. Insgesamt rauchten 19% der Patienten, 25% waren übergewichtig, 55% hatten erhöhte Blutdruckwerte, 86% ein erhöhtes Gesamtcholesterin und 18% waren Diabetiker. In der EUROASPIRE II Studie ergab sich 1999-2000 insgesamt nur wenig Fortschritt im Vergleich zu EUROASPIRE I (EUROASPIRE I and II Group 2001). Hier waren weiterhin 21% der Patienten Raucher, 33% übergewichtig, 54% hatten erhöhte Blutdruckwerte, 59% ein erhöhtes Gesamtcholesterin und 22% waren Diabetiker. Eine gewisse Verbesserung war in der medikamentösen Versorgung der Patienten aufgetreten. So nahmen 1999-2000 84% der Patienten Aspirin, 66% einen β -Blocker, 58% ein Statin und 43% einen ACE-Hemmer ein.

Internationale Ergebnisse sind aufgrund unterschiedlicher Gesundheitssysteme und der regionalen Variation in der Inzidenz und Mortalität von Erkrankungen nur eingeschränkt auf andere Länder übertragbar. In Deutschland liegen nur wenige gute Studien (Willich 2001; Löwel 2002) zur Versorgungsforschung vor, die mit den EUROASPIRE Ergebnissen insgesamt konsistent sind. Zunächst sollten daher die Barrieren für eine gute Versorgung in Deutschland ermittelt werden, um dann Interventionen entwickeln zu können, die zu einer Verbesserung der Versorgung führen. Eine Intensivierung der so genannten Versorgungsforschung ist erforderlich, um die Ergebnisse klinischer und epidemiologischer Forschung tatsächlich in den medizinischen Alltag zu integrieren und längerfristig einer möglichst hohen Zahl an Patienten eine optimale Versorgung zu bieten. Der Fokus in der Versorgung liegt zunehmend, auch aufgrund des längeren Zeitraums, den Patienten mit einer chronischen Erkrankung leben, nicht nur auf den klinischen Parametern, sondern auch auf patientenbasierten Ergebnissen wie gesundheitsbezogene Lebensqualität, Funktionsstatus und subjektiver Patientenperspektive. Die in dieser kumulativen Habilitationsarbeit vorgestellten Arbeiten tangieren wichtige Aspekte in dem relativ jungen Bereich von Versorgungsforschung („outcome research“) im Bereich der Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

1.2 Internationale Trends und regionale Variation der Herz-Kreislauf-Erkrankungen

1.2.1 Bedeutung der Herz-Kreislauf-Erkrankungen für die Gesamtmortalität

Der Schlaganfall und die koronare Herzkrankheit werden zusammen im Jahre 2020, einer Schätzung der WHO (World Health Organization) zufolge, weltweit die Haupttodesursache und die Hauptursache für verlorene gesunde Lebensjahre sein (WHO 2002). Zwar nehmen vor allem in den westlichen Industrienationen die altersstandardisierten Mortalitätsraten für die koronare Herzkrankheit und häufig auch für den Schlaganfall ab (Uemura 1988, Hunink 1997). Jedoch bewirken demographische Veränderungen mit immer mehr älteren Menschen und ein verbessertes Überleben, dass viele Menschen einen erheblich längeren Zeitraum mit der Erkrankung leben werden. Der überlebte Schlaganfall ist eine der Hauptursachen für eine lebenslange Behinderung und geht mit erheblichen emotionalen und sozioökonomischen Konsequenzen für die Betroffenen, ihre Familien und die Gesellschaft einher (Feigin 2003). Auch die koronare Herzkrankheit, d. h. vor allem der akute Herzinfarkt und die chronisch ischämische Herzkrankheit, sind mit hohen Kosten für die Patienten und die Gesellschaft verbunden (Klever-Deichart 1999). Kardiovaskuläre Erkrankungen, d. h. koronare Herzkrankheit und Schlaganfall, nehmen mittlerweile auch in Entwicklungsländern einen Spitzenplatz ein. Tabelle 1 zeigt den prozentualen Anteil der koronaren Herzkrankheit und des Schlaganfalls (zerebrovaskuläre Erkrankungen) an der Gesamtmortalität weltweit sowie die absoluten Zahlen der Todesfälle.

1.2.2 Koronare Herzkrankheit

Die koronare Herzkrankheit ist nach Angaben der WHO die häufigste Todesursache, insgesamt verstarben im Jahr 2001 nach Schätzungen der WHO 7,2 Mio. weltweit an einer koronaren Herzkrankheit (Tabelle 1) (WHO 2002). In den westlichen Industrienationen ist die koronare Herzkrankheit ebenfalls die häufigste Todesursache. Die Bestimmung der koronaren Mortalität beruht auf der Auswertung der Totenscheine, die international routinemäßig ausgefüllt und dokumentiert werden. Nationale Statistiken beruhen auf den Diagnosen der Totenscheine und sind als routinemäßig erhobene Sekundärdaten häufig methodisch weniger genau als Primärdaten. Zur Ermittlung der Validität dieser offiziellen Mortalitätsraten wurde 1978 das WHO MONICA (Monitoring of trends and determinants in cardiovascular disease) Projekt konzipiert (Tunstall-Pedoe 1999). Mithilfe von Herzinfarktregistern wurden alle nichttödlichen Herzinfarkte sowie koronaren Todesfälle im jeweiligen Einzugsgebiet erfasst und klinisch bestätigt. Danach erfolgte der Vergleich zwischen den Daten des WHO MONICA Projektes und den offiziellen Mortalitätsraten. Insgesamt beteiligten sich Zentren mit 37 Populationen in 21 Länder an dem Projekt. Der zeitliche Verlauf der koronaren Mortalität in den jeweiligen Populationen wurde im Rahmen des WHO MONICA Projektes über einen Zeitraum von 10 Jahren beobachtet, beginnend Anfang der 80er Jahre.

Tabelle 1: Todesfälle nach Häufigkeit an der Gesamtmortalität im Jahr 2001 (WHO 2002)

Ursache	Alle		Männer		Frauen	
Bevölkerung (000)	6 122 210		3 083 884		3 038 327	
	(000)	% Total	(000)	% Total	(000)	% Total
Alle Todesfälle	56 554	100	29 628	100	26 926	100
Koronare Herzkrankheit	7 181	12,7	3 756	12,7	3 425	12,7
Zerebrovaskuläre Erkrankungen	5 454	9,6	2 499	8,4	2 956	11,0
Atemwegserkrankungen	3 871	6,8	2 015	6,8	1 856	6,9
HIV/AIDS*	2 866	5,1	1 528	5,2	1 338	5,0
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	2 672	4,7	1 355	4,6	1 317	4,9
Durchfallerkrankungen	2 001	3,5	1 035	3,5	966	3,6
Tuberkulose	1 644	2,9	1 075	3,6	569	2,1
Lungenkrebs	1 213	2,1	882	3,0	331	1,2
Verkehrsunfälle	1 194	2,1	848	2,9	346	1,3
Malaria	1 124	2,0	532	1,8	592	2,2
Sonstige Krankheiten

*HIV = Human immunodeficiency virus; AIDS = Acquired immune deficiency syndrome

Bevölkerungsbasierte Register wie das WHO MONICA Augsburg Herzinfarktregister in Deutschland ermöglichen zusätzlich auch durch die Erfassung der nichttödlichen Herzinfarkte die Ermittlung der Inzidenz, d. h. der Rate an Neuerkrankungen, und der Morbidität (tödliche und nichttödliche Herzinfarkte kombiniert). Das Augsburger Herzinfarktregister ergab eine altersstandardisierte Morbidität des Herzinfarktes von 397 pro 100000 Einwohner bei den Männern und 145 pro 100000 bei den Frauen im Jahr 1998 (Löwel 2002). In dem Augsburger Herzinfarktregister verstarb etwa die Hälfte aller Patienten mit einem akuten Herzinfarkt, d. h. 54% bei den Männern und 57% bei den Frauen. Etwa zwei Drittel dieser Todesfälle ereigneten sich bereits vor dem Erreichen eines Krankenhauses, d. h. häufig, bevor medizinische Maßnahmen wirksam werden konnten.

Im Rahmen des Bundesgesundheits-Survey wurden im Jahr 1998 18- bis 79jährige Menschen, die zufällig aus der Wohnbevölkerung in Deutschland ausgewählt worden waren, in einer Querschnittsstudie befragt. Dadurch konnte die Lebenszeit-Prävalenz des Herzinfarktes, d. h. wie viele Menschen in der Allgemeinbevölkerung bereits einen Herzinfarkt hatten bzw. diesen überlebt

haben, bestimmt werden (Wiesner 1999). Dabei ergab sich eine Lebenszeit-Prävalenz an Zuständen nach überlebtem Herzinfarkt von 2,5%. Mit zunehmenden Alter steigt die Lebenszeit-Prävalenz bei beiden Geschlechtern deutlich an. Während die Lebenszeit-Prävalenz in jüngeren Altersgruppen (30.-59. Lebensjahr) bei Männern erheblich höher als bei Frauen ist, nimmt der Unterschied zwischen Männern und Frauen mit zunehmendem Alter ab.

Regionale Unterschiede

Die höchste koronare Mortalität fand sich im MONICA Projekt bei den Männern in Finnland, den osteuropäischen Ländern Polen, Russland, Litauen und Tschechien, sowie in Schottland, Nordirland und Dänemark (Tunstall-Pedoe 1999). Bei den Frauen war die koronare Mortalität in Schottland am höchsten, gefolgt von Polen und Russland sowie Nordirland und Dänemark. Die geringste koronare Mortalität fand sich sowohl bei Männern als auch bei Frauen in Spanien, Südfrankreich und Italien sowie in China, außerdem bei Männern in der Schweiz. Die offiziellen Mortalitätsstatistiken bestätigten diesen Ost-West Gradient der koronaren Mortalität innerhalb von Europa mit einer deutlich höheren Mortalität im Osten (Sans 1997). In der Untersuchung von Sans et al. lag die Variationsbreite der altersstandardisierten Mortalität bei Männern im Alter 45-74 Jahre zwischen 142 Todesfällen pro 100000 im Jahr in Frankreich und 907 Todesfällen pro 100000 im Jahr in Lettland (1990-91). Bei Frauen ereigneten sich dementsprechend jeweils 36 bzw. 342 Todesfälle in Frankreich und in der Ukraine. Die Risikoverhältnis zwischen dem Land mit der höchsten Mortalitätsrate und dem Land mit der geringsten Mortalitätsrate betrug 6,4 bei Männern und 9,5 bei Frauen. Insgesamt lag die altersstandardisierte Mortalitätsrate bei den Männern deutlich über der bei den Frauen. Selbst innerhalb von Deutschland konnten erhebliche Unterschiede zwischen den ost- und westdeutschen Bundesländern beobachtet werden (Willich 1999).

Um Daten zur Morbidität des Herzinfarktes in Gesamt-Deutschland für die Versorgung zu erhalten, wird oft die altersstandardisierte Morbidität des Augsburger Herzinfarktregisters je 100000 Einwohner auf die Einwohnerzahl in Deutschland hochgerechnet. Bei diesen Schätzungen gilt es allerdings zu bedenken, dass es vermutlich, ähnlich wie bei der koronaren Mortalität, auch bei der Morbidität regionale Unterschiede gibt. Die Region Augsburg liegt im Bundesland Bayern, einem der Bundesländer mit der niedrigsten Mortalität in Deutschland. Es ist daher davon auszugehen, dass die Hochrechnung der Augsburger Daten auf Deutschland eher zu einer Unterschätzung der tatsächlichen Morbidität führen wird.

Zeitlicher Verlauf

Im zeitlichen Verlauf hat die altersstandardisierte koronare Mortalität in westlichen Industrienationen wie z. B. den USA und in Westdeutschland über die letzten Jahrzehnte kontinuierlich abgenommen (Hunink 1997). In einigen Ländern, z. B. in Osteuropa, kam es dagegen zu einem deutlichen Anstieg, vor allem in der männlichen Bevölkerung (Tunstall-Pedoe 1999). So erhöhte sich nach den Daten des WHO MONICA Projektes die koronare Mortalität bei den Männern in Polen, Russland, Tschechien und Litauen im Studienzeitraum. In den beiden Ländern China und Spanien mit einer insgesamt sehr

geringen Mortalitätsrate stieg die koronare Mortalität ebenfalls an. Bei den Frauen erhöhte sich die koronare Mortalität in Russland, im ehemaligen Jugoslawien, in Litauen und Tschechien; analog zu den Männern stieg die koronare Mortalitätsrate in den beiden Ländern China und Spanien ebenfalls an.

Im Augsburger Herzinfarktregister zeigt sich zwischen 1985/87 und 1996/98 eine Abnahme der altersstandardisierten Mortalität, vor allem bei den Männern, in der Altersgruppe 25-74 Jahre (Löwel 2002). So fiel die Mortalität bei den Männern in diesem Zeitraum von 317 auf 232 pro 100000 und bei den Frauen von 101 auf 96 pro 100000. Für die ostdeutschen MONICA Zentren liegen die entsprechenden zeitlichen Trends nicht vor. Die offiziellen Mortalitätsstatistiken für Ostdeutschland vor 1991 erlauben ebenfalls keinen Vergleich, da die Todesursachen nicht einheitlich nach den Regeln des WHO Manuals kodiert wurden. Die Diagnosen Herzinfarkt und Schlaganfall wurden zum Teil als Atherosklerose und Hypertonie missklassifiziert und ihre tatsächliche Mortalität damit unterschätzt. Heinemann et al. schlugen daher einen Korrekturfaktor von 1,5 für Männer und 1,6 für Frauen für die ischämische Herzkrankheit vor (Heinemann 1998). Die Mortalität in der gesamten Diagnosegruppe ‚Krankheiten des Kreislaufsystems‘ (ICD-10 I00-I99) enthält jedoch sowohl die Diagnosen koronare Herzkrankheit und zerebrovaskuläre Erkrankungen als auch die Diagnosen Hypertonie und Atherosklerose und ermöglicht damit einen zeitlichen Vergleich für Ostdeutschland. Zwischen 1970 und 1985 kam es insgesamt zu einer Stagnation der altersstandardisierten Mortalität der ‚Krankheiten des Kreislaufsystems‘ bei den Männern und zu einer, im Vergleich zu den westlichen Ländern, geringen Abnahme bei den Frauen.

1.2.3 Schlaganfall

Der Schlaganfall ist nach den Angaben der WHO die zweithäufigste Todesursache; insgesamt verstarben im Jahr 2001 nach Schätzungen der WHO 5,5 Mio. Menschen weltweit an einem Schlaganfall (Tabelle 1) (WHO 2002). In den westlichen Industrienationen ist der Schlaganfall die dritthäufigste Todesursache (Sarti 2000).

Zur Inzidenz des Schlaganfalls in Deutschland liegen Daten aus bevölkerungsbasierten Kohortenstudien sowie aus Bevölkerungsregistern vor (Tabelle 2) (Berger 2000). Als bevölkerungsbasierte Kohortenstudien sind hier die PROCAM Studie und die Augsburger Senioren Studie zu nennen. Die PROCAM Studie, eine große Kohortenstudie aus Arbeitnehmern im Raum Münster, lieferte Daten zur Inzidenz von Schlaganfällen bei männlichen Arbeitnehmern. Der mittlere Beobachtungszeitraum betrug 7 Jahre. Hier gilt es zu berücksichtigen, dass Arbeitnehmer in der Regel gesünder als die Allgemeinbevölkerung sind und die Ergebnisse der PROCAM Studie die tatsächliche Inzidenz in dieser Altersgruppe vermutlich eher unterschätzen. In der Augsburger Senioren Studie, einer Kohortenstudie mit Teilnehmern im Alter von mindestens 65 Jahren, war die Inzidenz erwartungsgemäß höher. Die Inzidenz bei Männern lag deutlich über der Inzidenz bei Frauen. Als Bevölkerungsregister sind das Erlanger Schlaganfall Projekt im Stadtgebiet Erlangen (1994-1996) und das ostdeutsche WHO MONICA Schlaganfall-Register (1984-1993) zu nennen.

Tabelle 2: Schlaganfall-Inzidenz in Deutschland in Bevölkerungsstudien (Berger 2000)

Studie	Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz
PROCAM* (Männer)	Gesamt	42/100000 Personenjahre
	30-39	10
	40-49	34
	50-59	81
	≥60	159
Augsburger Senioren	65-74	522
	75-83	784
Erlanger Projekt	Gesamt	174/100000 Einwohner
	Hirnfarkt	137
	Blutung	24
	Subarachnoidalblutung	6

*Prospektive Cardiovasculäre Münster (Studie)

Im Bundesgesundheitsurvey 1998 wurde analog zum Herzinfarkt ebenfalls die (Lebenszeit-) Prävalenz des überlebten Schlaganfalls bestimmt (Wiesner 1999). Dabei ergab sich eine Prävalenz von 1,6% bei den 18-79jährigen Teilnehmern mit einer etwas höheren Prävalenz bei Frauen im Vergleich zu Männern (1,7% versus 1,5%). Mit ansteigendem Alter nimmt die Prävalenz deutlich zu. Es ist insgesamt eher von einer Unterschätzung der tatsächlichen Prävalenz auszugehen, da schwere Formen eines Schlaganfalls eine Beteiligung am Survey ausschließen können. Im Rahmen des Bundesgesundheitsurveys 1998 wurde eine Hochrechnung der Schlaganfall-Fälle für Deutschland durchgeführt. Dabei ergab sich, dass von etwa 945000 überlebten Schlaganfall-Fällen, diesmal bezogen auf die 30-79jährige Bevölkerung, in Deutschland auszugehen ist.

Regionale Unterschiede

Im regionalen Vergleich wurde international die höchste Schlaganfall-Mortalität für Osteuropa, Mauritius und Trinidad/Tobago berichtet, eine relativ niedrige für Westeuropa und die niedrigste für die USA, Kanada, Australien, die Schweiz und Frankreich (Sarti 2000). Innerhalb von Europa gibt es bei der Schlaganfall-Mortalität (ICD (International Classification of Diseases)-9 430-438) einen erheblichen Ost-West Gradienten mit einer deutlich höheren Mortalität in Osteuropa im Vergleich zu Westeuropa (Sans 1997). In der Untersuchung von Sans et al. lag die Variationsbreite der altersstandardisierten Mortalität bei Männern im Alter 45-74 Jahre zwischen 54 Todesfällen pro 100000 im Jahr in der Schweiz und 606 Todesfällen pro 100000 im Jahr in der Ukraine (1990-91). Bei Frauen ereigneten sich dementsprechend jeweils 32 bzw. 408 Todesfälle in der Schweiz und in der

Ukraine. Das Risikoverhältnis zwischen dem Land mit der höchsten Mortalitätsrate und dem Land mit der geringsten Mortalitätsrate betrug 11 bei Männern und 13 bei Frauen. Insgesamt lag die altersstandardisierte Mortalitätsrate bei den Männern deutlich über der bei den Frauen. Auch innerhalb von Deutschland ist über Unterschiede in der Schlaganfall-Mortalität zwischen Ost- und Westdeutschland mit einer höheren Mortalität in Ostdeutschland im Vergleich zu Westdeutschland berichtet worden (Willich 1999). So betrug das maximale Risikoverhältnis der zerebrovaskulären Mortalität 1996 bei einem nationalen Vergleich zwischen dem Bundesland mit der höchsten Mortalität in Deutschland und dem Bundesland mit der geringsten Mortalität bei den Männern 2,0 (Thüringen zu Hamburg) und bei den Frauen 2,3 (Thüringen zu Hamburg).

Zeitlicher Trend

Im zeitlichen Trend zeigen internationale Daten zur altersstandardisierten Mortalität des Schlaganfalls, dass diese in vielen Ländern während der letzten Jahrzehnte deutlich abgenommen hat, vor allem in Nordamerika, Westeuropa und Japan. Innerhalb von Europa blieb die Schlaganfall-Mortalität in den osteuropäischen Ländern im Gegensatz zu den westeuropäischen Ländern in diesem Zeitraum weitestgehend unverändert oder nahm eher zu (Sarti 2000). Im Rahmen des WHO MONICA Projektes wurden bei 14 Populationen aus 9 Ländern auch Daten zur Inzidenz und Mortalität des Schlaganfalls erhoben (Sarti 2003). Dabei nahm die altersstandardisierte Schlaganfall-Mortalität bei 8 der 14 Populationen bei den Männern ab und bei 10 von 14 Populationen bei den Frauen. Eine zunehmende Mortalität zeigte sich im Zeitraum zwischen 1982 und 1995 in allen osteuropäischen Ländern mit der Ausnahme von Polen (Warschau).

Für Westdeutschland ergab eine Auswertung der offiziellen Mortalitätsstatistik eine kontinuierliche Abnahme der altersstandardisierten Mortalitätsraten zwischen 1968 und 1994 (Sarti 2000). Aufgrund unterschiedlicher Kodierung der Totenscheine in Ostdeutschland sind die offiziellen Mortalitätsstatistiken zum Schlaganfall nicht mit Westdeutschland oder anderen Ländern vergleichbar. Analog zur ischämischen Herzkrankheit berechneten Heinemann et al. aufgrund der Missklassifikation in Atherosklerose und Hypertonie einen Korrekturfaktor für den Schlaganfall (2,2 für Männer und 2,3 für Frauen) (Heinemann 1998). Für einige ostdeutsche MONICA Zentren (14 Kreise 1984-1989, ab 1990 nur Zwickau) lagen Daten zur Inzidenz und Letalität des Schlaganfalls im Zeitraum (1984-1993) vor (Heinemann 1998). Dabei konnten für die ostdeutschen Zentren weder bezüglich der Inzidenz noch der Letalität zeitliche Trends festgestellt werden.

1.3 Plötzlicher Herztod und auslösende Faktoren für koronare Ereignisse

Der plötzliche Herztod umfasst je nach Definition ein Zeitintervall von Einsetzen der Symptome bis zum Tod von wenigen Minuten bis zu 24 Stunden. Im Augsburger Herzinfarktregister schließt der plötzliche Herztod alle prähospital und innerhalb des ersten Tages nach Krankenhausaufnahme Verstorbenen mit ein (Löwel 2002). Dabei entfallen 62% der plötzlichen Herztodesfälle auf die prähospital Verstorbenen und 38% auf die am ersten Tag nach Krankenhausaufnahme Verstorbenen, d. h. etwa zwei Drittel der kardialen Todesfälle ereignen sich bereits vor dem Erreichen des

Krankenhauses und damit häufig vor dem Einsatz medizinischer Hilfe. Die Daten des MONICA/KORA (Kooperativen Gesundheitsforschung in der Region Augsburg) Augsburg Herzinfarktregisters ergaben eine Rate an plötzlichen Herztodesfällen im Alter von 25 bis 74 Jahren von 209 pro 100000 bei Männern und von 80 pro 100000 bei Frauen für 1995/97 (Müller-Nordhorn 2001). Im Augsburger Herzinfarktregister zeigte sich eine deutliche Abnahme der altersstandardisierten Inzidenz an plötzlichen Herztodesfällen zwischen 1985/87 und 1995/97. Insgesamt blieb jedoch der prozentuale Anteil der Fälle von plötzlichem Herztod an der kardiovaskulären Mortalität unverändert (Myerburg 1997). Mit zunehmendem Alter steigt die Inzidenz des plötzlichen Herztodes an, v. a. ab dem 45. Lebensjahr (Kannel 1990). Außerdem liegt die Inzidenz bei den Männern deutlich höher als bei den Frauen mit einer etwa doppelt so hohen jährlichen Rate für alle Altersgruppen kombiniert (Kannel 1998). Ätiologisch scheinen vor allem akute ventrikuläre Rhythmusstörungen wie ventrikuläre Tachykardien oder Kammerflimmern für einen großen Teil der Fälle von plötzlichem Herztod direkt verantwortlich zu sein, häufig auf dem Boden einer bestehenden koronaren Herzerkrankung (Myerburg 1997). Abbildung 2 zeigt ein Model für die Entstehung des plötzlichen Herztodes (Zipes 1998).

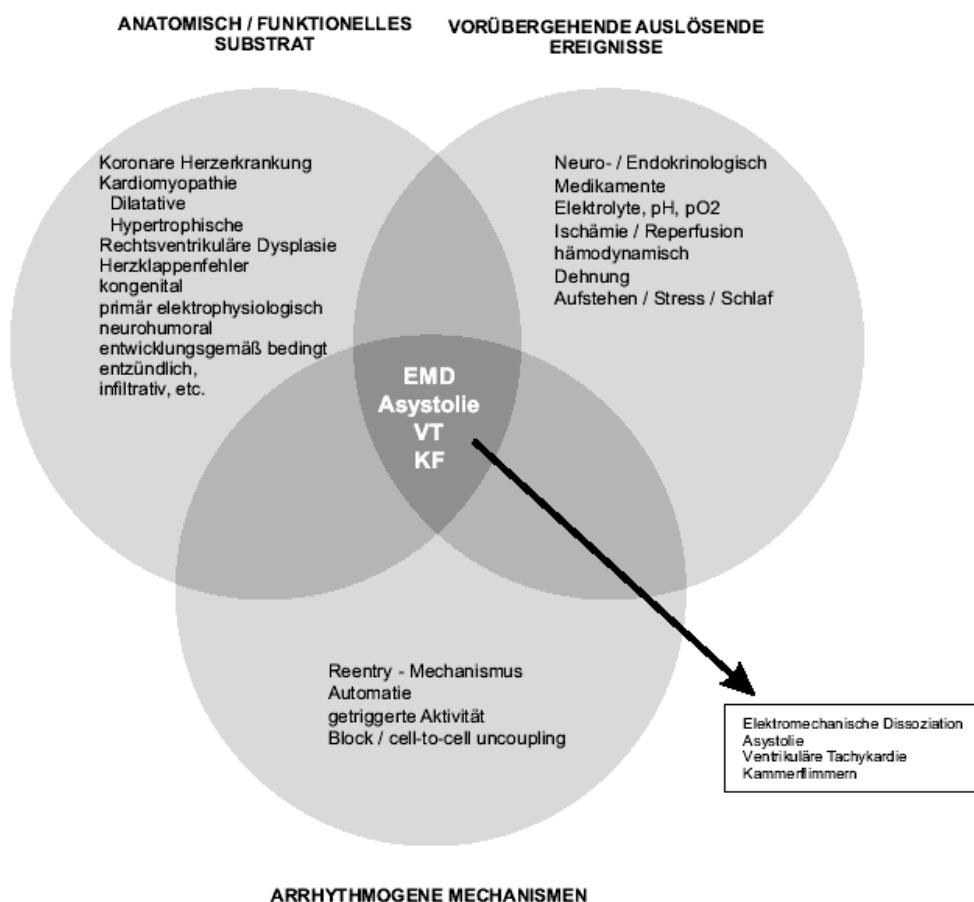


Abbildung 2: Model zum Zusammenhang zwischen anatomisch/funktionellem Substrat, vorübergehenden auslösenden Faktoren und arrhythmogenen Mechanismen, die zu einem plötzlichen Herztod führen können (Zipes 1998)

Auslösende Faktoren für ein akutes Koronarsyndrom, das die Diagnosen plötzlicher Herztod, akuter Herzinfarkt und instabile Angina pectoris zusammenfasst, schließen akute körperliche Anstrengungen, emotionale Belastung, sexuelle Aktivität und Bedrohungen durch außen, z. B. durch Erdbeben oder Kriege, ein. Eine Reihe von Studien untersuchte den Zusammenhang zwischen externen auslösenden Faktoren und dem Beginn eines akuten Koronarsyndroms. Externe Auslöser von akuten koronaren Ereignissen wurden insgesamt in Studien bei bis zu 50% aller Patienten identifiziert. In der TRIMM (Triggers and Mechanisms of Myocardial Infarction) Studie wurden 1194 Patienten mit Herzinfarkt in Deutschland zu den Stunden vor dem Ereignis befragt (Willich 1993). Die Patienten wurden zum einen mit gematchten Kontrollen verglichen und agierten zum anderen in einer *case-crossover* Analyse als ihre eigenen Kontrollen. Starke körperliche Aktivität vor dem Beginn des Herzinfarktes wurde von 7,1% der Patienten berichtet, verglichen mit 3,9% in der Kontrollgruppe. In der *case-crossover* Analyse war das relative Risiko für einen Herzinfarkt während und in der Stunde nach körperlicher Anstrengung etwa zweifach erhöht (Relatives Risiko 2,1; 95% Konfidenzintervall: 1,1-3,6). Regelmäßige körperliche Betätigung stellt dagegen einen Schutz vor dem Eintreten von koronaren Ereignissen während der akuten Anstrengung selbst dar, wie in einer prospektiven Kohortenstudie, der Physicians' Health Study, gezeigt wurde (Albert 2000). Emotionale Belastung, z. B. durch Ärger, kann ebenfalls ein akutes Koronarsyndrom auslösen. In der Onset Studie wurde ein zweifach erhöhtes Risiko eines akuten Koronarsyndroms in den zwei Stunden nach einem emotionalen Ausbruch von Ärger beschrieben (Mittleman 1995). Auch wenn sich viele auslösende Faktoren nicht ausschalten lassen, gibt es einige präventivmedizinische Ansätze, um Patienten verstärkt während Zeiten starker Risikoexposition zu schützen, z. B. durch regelmäßige körperliche Aktivität oder Therapie mit Medikamenten wie β -Blockern und Aspirin. Eine erfolgreiche Prävention umfasst sowohl medizinische Maßnahmen als auch eine adäquate Verhaltensprävention, um einerseits Hochrisikopatienten während Phasen besonderer Gefährdung Schutz zu bieten und andererseits, um längerfristig die Entstehung bzw. die Progredienz von prädisponierenden Grunderkrankungen zu verhindern.

1.4 Risikofaktoren von Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Wesentliche Erkenntnisse zu kardiovaskulären Risikofaktoren der koronaren Herzkrankheit haben vor allem langfristige Kohortenstudien erbracht. Ein Meilenstein der Herz-Kreislauf-Epidemiologie ist die Framingham Studie, die 1948 in der amerikanischen Kleinstadt Framingham begann. Insgesamt wurden 5209 Männer und Frauen im Alter von 28-62 Jahren, die zu Beginn frei von kardiovaskulären Erkrankungen waren, in die Framingham Studie eingeschlossen (Mosterd 1999). Die Teilnehmer wurden dann alle zwei Jahre klinisch untersucht. 1971 wurden die Kinder der Teilnehmer bzw. die Ehepartner der Kinder für die sogenannte 'Framingham Offspring Study' rekrutiert. Die PROCAM Studie bestätigte die Ergebnisse der Framingham Studie qualitativ für deutsche Arbeitnehmer (Assmann 1998). Bezüglich des Risikopotenzials der einzelnen Risikofaktoren zeigten sich allerdings quantitative Unterschiede.

Kardiovaskuläre Risikofaktoren lassen sich unterteilen in unabhängige Haupt-Risikofaktoren und weitere prädisponierende bzw. sonstige ('conditional') Faktoren (Tabelle 3) (Grundy 1999). Die

prädisponierenden Faktoren sind solche, die das Risiko bei Vorliegen der Haupt-Risikofaktoren verschlechtern. Sonstige Faktoren sind solche, die mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert sind, deren kausaler, unabhängiger und quantitativer Anteil jedoch nicht klar ist.

Tabelle 3: Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen (Grundy 1999)

Haupt-Risikofaktoren	Prädisponierende Risikofaktoren	Sonstige ‚conditional‘ Risikofaktoren
Rauchen	Adipositas	Erhöhte Triglyzeride
Erhöhter Blutdruck	Stamm-Adipositas	Kleine LDL*-Partikel
Erhöhtes Gesamt- und LDL*-Cholesterin	Körperliche Inaktivität	Erhöhtes Homocystein
Niedriges HDL†-Cholesterin	Familiäre Belastung	Erhöhtes Lipoprotein (a)
Diabetes mellitus	Ethnische Zugehörigkeit	Prothrombotische Faktoren, z. B. Fibrinogen
Alter	Psychosoziale Faktoren	Entzündungsmarker, z. B. C-reaktives Protein

*Low density lipoprotein

†High density lipoprotein

Das relative Risiko für eine koronare Herzkrankheit steigt bei Vorliegen jedes weiteren Risikofaktors deutlich an (Second Joint Task Force Report 1998). Tabelle 4 zeigt die relativen (10-Jahres) Risiken für eine koronare Herzkrankheit der jeweiligen signifikanten Risikofaktoren aus der Framingham Studie für Männer und Frauen multivariat jeweils für alle in der Tabelle aufgelisteten übrigen Variablen adjustiert (Wilson 1998). Analog dazu ergaben sich in der Framingham Studie die in Tabelle 5 aufgelisteten adjustierten relativen (10-Jahres) Risiken für einen Schlaganfall der jeweiligen signifikanten Risikofaktoren. Die Altersgruppe umfasste die 55-84jährigen Teilnehmer. Der Haupt-Risikofaktor für einen Schlaganfall ist ein erhöhter Blutdruck mit einem proportionalen Anstieg der Schlaganfall-Inzidenz zum Blutdruck (Wolf 1991).

Tabelle 4: Relative Risiken der jeweiligen Risikofaktoren für eine koronare Herzkrankheit (Wilson 1998)

Variablen	Männer	Frauen
Alter (Jahr)	1,05	1,04
Blutdruck		
Normal (Referenz)	1,00	1,00
Hoch-Normal	1,32	1,34
Grad 1 Hypertonie	1,73	1,75
Grad 2 + 3 Hypertonie	1,92	2,19
Rauchen (ja/nein)	1,71	1,49
Diabetes mellitus (ja/nein)	1,47	1,80
LDL*-Cholesterin (mg/dl)		
<130 (Referenz)	1,00	1,00
130-159	1,19	1,24
≥160	1,74	1,68
HDL†-Cholesterin (mg/dl)		
<35	1,46	2,08
35-59 (Referenz)	1,00	1,00
≥60	0,61	0,64

Adaptiert nach Wilson (1998)

*Low density lipoprotein

†High density lipoprotein

Tabelle 5: Relative Risiken der jeweiligen Risikofaktoren für einen Schlaganfall (Wolf 1991)

Variablen	Männer	Frauen
Alter (pro 10 Jahre)	1,7	1,9
Systolischer Blutdruck (pro 10 mm Hg)	1,9	1,7
Rauchen (ja/nein)	1,7	1,7
Diabetes mellitus (ja/nein)	1,4	1,7
Kardiovaskuläre Erkrankung (ja/nein)	1,7	1,5
Vorhofflimmern (ja/nein)	1,8	3,2
Linksventrikuläre Hypertrophie (ja/nein)	2,3	2,3

1.5 Versorgungsmanagement bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit

1.5.1 Maßnahmen der Sekundärprävention

In der Sekundärprävention von kardiovaskulären Erkrankungen, d. h. bei Patienten mit manifesten kardiovaskulären Erkrankungen, empfehlen aktuelle europäische Leitlinien neben Lebensstilfaktoren wie Ernährung, körperlicher Aktivität und dem Verzicht auf Rauchen eine konsequente medikamentöse Therapie u. a. mit Aspirin, β -Blockern, Statinen und ACE-Hemmern bei entsprechender Indikation (Second Joint Task Force 1998, De Backer 2003). An der Entwicklung dieser Leitlinien haben mehrere Europäischen Fachgesellschaften zusammen gearbeitet, z. B. die European Society of Cardiology, die European Atherosclerosis Society und die European Society of Hypertension. Die Empfehlungen basieren auf einer Vielzahl an großen randomisierten, kontrollierten Interventionsstudien, die einen eindeutigen Überlebensvorteil für Patienten mit koronarer Herzkrankheit bei Therapie mit den oben genannten Medikamenten ergaben. So zeigte eine Metaanalyse der Antiplatelet Trialist's Collaboration, die 287 Studien mit 212000 Patienten eingeschlossen hatte, eine Reduktion im Auftreten eines Herzinfarktes um ein Drittel und im Auftreten eines Schlaganfalls um ein Viertel durch Aspirin (Antiplatelet Trialist's Collaboration 2002). Freemantle et al. beschrieben in einer Metaanalyse bei Patienten nach Herzinfarkt eine Reduktion der Gesamt-Mortalität von 23% durch Einnahme eines β -Blockers (Freemantle 1999). Nach dieser Metaanalyse würden 1,2 Todesfälle bei 100 Patienten durch Gabe eines β -Blockers verhindert; d. h. 84 Patienten müssten behandelt werden, um einen Todesfall zu vermeiden. Um einen erneuten Herzinfarkt zu verhindern, müssten 107 Patienten über ein Jahr behandelt werden, bei einer jährlichen Reduktion von 0,9 Herzinfarkten pro 100 Patienten. Bei Statinen ergab eine Metaanalyse von Law et al. eine Reduktion von koronaren Ereignissen um 60% und von Schlaganfällen um 17% bei einer mittleren Reduktion des LDL (low density lipoprotein)-Cholesterins um 1,8 mmol/l (Law 2003). Eine systematische Übersichtsarbeit über randomisierte, kontrollierte Interventionsstudien mit ACE-Hemmern bei Patienten nach Herzinfarkt mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion zeigte eine Reduktion der Mortalität um 26% und eines erneuten Herzinfarktes um 20% durch die ACE-Hemmer (Flather 2000).

1.5.2 Umsetzung der Leitlinien in die Praxis im europäischen Vergleich

Die Einhaltung der Leitlinien kann sowohl die Überlebenszeit der Patienten verbessern als auch die Rate an erneuten kardiovaskulären Ereignissen verringern. Hier ist sowohl Compliance seitens der Ärzte mit den Leitlinien erforderlich als auch Compliance seitens der Patienten mit den Therapieempfehlungen ihrer Ärzte. Um die Umsetzung der ersten Version der europäischen Leitlinien (1994) zu untersuchen, wurde unter der Federführung der European Society of Cardiology, der European Atherosclerosis Society und der European Society of Hypertension 1995-96 die EUROASPIRE I durchgeführt (EUROASPIRE Study Group 1997). In den neun Ländern Tschechien, Finnland, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Italien, Holland, Slowenien und Spanien wurden in der Querschnittsstudie koronare Risikofaktoren, deren Erfassung in den Krankenakten und die Therapie bestimmt. Patienten (≤ 70 Jahre) mit einem vorausgegangenem Herzinfarkt, einer Ischämie ohne Infarkt, einem aortocoronaren Venenbypass oder einer perkutanen transluminären Angioplastie wurden

eingeschlossen. Bei einem mittleren Alter der Patienten von 61 Jahren gaben 19% der Patienten an zu rauchen, 25% waren übergewichtig (Body Mass Index ≥ 30 kg/m²), 55% hatten erhöhte Blutdruckwerte (systolisch ≥ 140 mmHg und/oder diastolisch ≥ 90 mmHg), 86% ein erhöhtes Gesamtcholesterin ($\geq 5,5$ mmol/l) und 18% waren Diabetiker. Tabelle 6 zeigt die Häufigkeiten der einzelnen medikamentösen Therapien der teilnehmenden Länder. Zwischen den einzelnen Ländern bestand ein großer Unterschied in der medikamentösen Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit. Die Autoren zogen insgesamt die Schlussfolgerung, dass die Versorgung von Patienten mit koronarer Herzkrankheit innerhalb von Europa noch erheblich verbessert und damit ihre Überlebenschancen gesteigert werden könnten.

Tabelle 6: Medikation nach Angaben von Patienten mit koronarer Herzkrankheit nach Land, koronares Ereignis mindestens sechs Monate vor Interview (EUROASPIRE Study Group 1997)

	Antiplatelets (%)	β-Blocker (%)	ACE*-Hemmer (%)	Lipidsenker (%)
Tschechien	85	65	28	29
Finnland	82	78	17	39
Frankreich	82	56	34	42
Deutschland	83	44	31	35
Ungarn	72	58	46	22
Italien	86	49	32	25
Holland	78	47	27	36
Slowenien	80	52	31	30
Spanien	84	35	18	30

*Angiotensin converting enzyme

Unterschiede in der Versorgung zwischen ost- und westeuropäischen Ländern zeigte auch die WHO CINDI (Countrywide Integration Non-communicable Diseases Intervention) Studie (Pardell 2001). Hier wurden präventive Maßnahmen wie die Messung von Blutdruck und Cholesterin und Antiraucher-Beratungen bei Patienten mit chronischen Erkrankungen wie kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes und Atemwegserkrankungen verglichen. Zur Erfassung wurden 1996 in den osteuropäischen Ländern Russland, Polen und Ungarn und den westeuropäischen Ländern Finnland, Deutschland und Spanien Querschnittsstudien durchgeführt. Bei Patienten mit chronischen Erkrankungen wurden Messungen des Blutdrucks in gleichem Ausmaß in ost- und westeuropäischen Ländern durchgeführt, Messungen des Cholesterins häufiger in west- als in osteuropäischen Ländern und Antiraucher-Beratungen häufiger in ost- als in westeuropäischen Ländern.

In einer longitudinalen Studie in Deutschland beobachteten Grande et al. bei 353 Patienten den Verlauf kardiovaskulärer Risikofaktoren nach stationärer und ambulanter kardiologischer Rehabilitation bei vorausgegangenem Herzinfarkt, aortocoronarem Venenbypass oder perkutaner transluminärer Angioplastie (Grande 1996). Es zeigte sich lediglich ein kurzfristiger Erfolg in der Einstellung der koronaren Risikofaktoren.

1.5.3 Kardiologische Rehabilitation

Medizinische Rehabilitation

In Deutschland gilt traditionsgemäß das Angebot einer stationären kardiologischen Rehabilitation bzw. Anschlussheilbehandlung für Patienten nach Herzinfarkt oder aortocoronarem Venenbypass. Die Rehabilitation aufgrund von Herz-Kreislauf-Erkrankungen steht mit 15% aller medizinischer Rehabilitationsmaßnahmen an zweiter Stelle der Rehabilitationsbehandlungen hinter den Skelett- und Muskelkrankheiten mit 41% (Tabelle 7) (Statistisches Bundesamt 1998).

Tabelle 7: Anlässe für medizinische Rehabilitationsmaßnahmen im Jahr 1995 (Statistisches Bundesamt 1998)

Krankheitsart	Fälle in 1000	Fälle in %
<i>Insgesamt</i>	<i>1 418</i>	<i>100*</i>
Neubildungen	108	8
Ernährung, Stoffwechsel, Krankheiten des Blutes	52	4
Psychiatrische Krankheiten	149	11
Krankheiten der Nerven	33	2
Herz-Kreislauf-Erkrankungen	216	15
Krankheiten der Atmungsorgane	86	6
Krankheiten der Verdauungsorgane	25	2
Skelett-, Muskelkrankheiten	587	41
Verletzungen, Vergiftungen	98	7
Sonstige Krankheiten	64	5

*Prozente gerundet

Berufliche Rehabilitation

Ziel der medizinischen Rehabilitation der koronaren Herzkrankheit und bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen allgemein ist die korrekte Einstellung der koronaren Risikofaktoren zur längerfristigen Vermeidung von erneuten klinischen Ereignissen. Neben der medizinischen Rehabilitation ist die

berufliche Rehabilitation eines der Hauptziele der kardiologischen Anschlussheilbehandlung. Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind für ca. 12% der vorzeitigen Berentungen in der gesetzlichen Rentenversicherung verantwortlich, hinter den psychiatrischen Erkrankungen (28%), den Erkrankungen der Bewegungsorgane (22%) und den bösartigen Neubildungen (14%) (Verein Deutscher Rentenversicherungsträger [VDR] 2003). Abbildung 3 zeigt die Häufigkeiten getrennt nach Männern und Frauen, mit einem prozentual deutlich höheren Anteil der Herz-Kreislauf-Erkrankungen an der vorzeitigen Berentung bei den Männern (16%) im Vergleich zu den Frauen (7%). Das mittlere Alter eines Rentenzuganges bei verminderter Erwerbstätigkeit aufgrund einer Herz-Kreislauf-Erkrankung liegt bei 54 Jahren bei den Männern und bei 52 Jahren bei den Frauen.

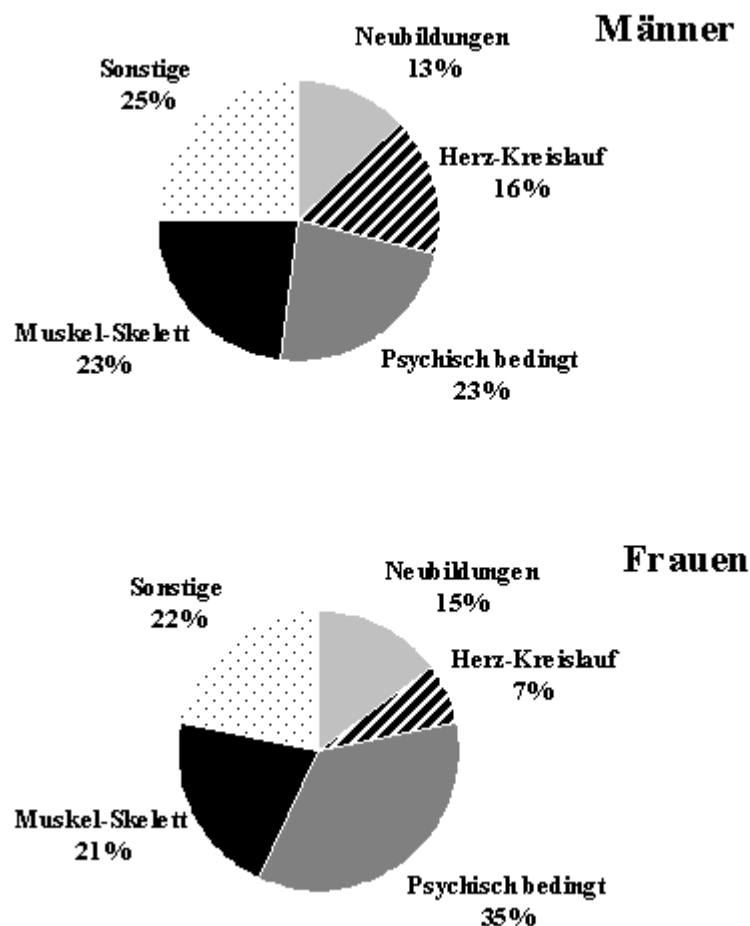


Abbildung 3: Vorzeitige Berentung in der gesetzlichen Rentenversicherung nach Männern und Frauen im Jahr 2002 (VDR 2003)

Eine vorzeitige Berentung ist neben den psychosozialen Konsequenzen für die Patienten auch mit erheblichen Kosten für die Gesellschaft verbunden. Der Produktivitätsverlust durch Arbeitsunfähigkeit und eine vorzeitige Berentung infolge der koronaren Herzkrankheit ist in Deutschland beträchtlich (Klever-Deichart 1999). Klever-Deichart et al. berechneten die Kosten aller im Jahr 1996 prävalenten Fälle (alte und neue Fälle) für die erwartete Restlebenszeit. Dabei wurden neben den direkten Kosten durch den Verbrauch medizinischer Ressourcen, z. B. durch Arztbesuche, Medikamente, stationäre Behandlung und Rehabilitation, auch die indirekten Kosten durch einen Ausfall von Produktivität ermittelt. Die indirekten Kosten durch einen Produktivitätsausfall lagen in dieser Analyse fast doppelt so hoch wie die direkten Kosten der medizinischen Versorgung. So betrugen die direkten Kosten 20 Mrd. € und in die indirekten Kosten 37 Mrd. € für alle im Basisjahr prävalenten Patienten mit koronarer Herzkrankheit. Eine erfolgreiche berufliche Wiedereingliederung kann daher dazu beitragen, die Kosten der koronaren Herzkrankheit für die Gesellschaft zu verringern, allerdings nicht unabhängig von den Bedingungen des Arbeitsmarktes.

Für eine berufliche Wiedereingliederung ist die Identifizierung von Barrieren erforderlich, die eine berufliche Wiedereingliederung behindern können. In der internationalen Literatur beschriebene Faktoren, die mit einer beruflichen Wiedereingliederung assoziiert waren, schlossen soziodemographische Faktoren, die Bedeutung der Arbeit für den Einzelnen, die Einschätzung ihrer Erkrankung durch die Patienten, psychische Faktoren wie das Vorliegen einer Depression und medizinische Faktoren wie die körperliche Belastbarkeit der Patienten ein (McGee 1993, Boudrez 1994, Petrie 1996, Schott 1996, Froom 1999). Außerdem spielten Faktoren wie die Größe des Betriebes und die Dauer der Betriebszugehörigkeit bei der beruflichen Wiedereingliederung eine Rolle (Varaillac 1996). Die Einschätzung der behandelnden Ärzte, ob die Patienten aus medizinischer Sicht berufsunfähig waren oder nicht, hatte ebenfalls eine hohe Vorhersagekraft in Bezug auf die berufliche Wiedereingliederung (Mittag 2001).

1.5.4 Prähospitalphase und zeitliche Verzögerungen

Während sich die sekundäre Prävention mit Einstellung von Risikofaktoren zur Vermeidung erneuter klinischer Ereignisse und die berufliche Rehabilitation auf den längerfristigen Verlauf beziehen, beeinflusst beim akuten Koronarsyndrom bereits das Vorgehen in der Prä- und Intrahospitalphase die weitere Prognose (Weaver 1995). Eine rasche Inanspruchnahme medizinischer Hilfe ermöglicht erst den Einsatz von Therapien wie z. B. der Thrombolyse beim Herzinfarkt (*time is heart*); ein verspäteter Therapiebeginn vergrößert das Infarktareal und erhöht die Mortalität.

Im Allgemeinen lässt sich die Zeit bis zur Initiierung der Therapie in drei Intervalle einteilen: 1. Die Entscheidungszeit des Patienten, Hilfe zu suchen, 2. die Transportzeit ins Krankenhaus und 3. die *door-to-needle*-Zeit bis zum Therapiebeginn im Krankenhaus. Studien haben gezeigt, dass die Zeitintervalle bis zum Beginn einer Therapie bei Patienten, die eine Thrombolyse als Therapie erhielten, deutlich kürzer waren als bei Patienten, die keine Thrombolyse erhielten. So lag das mediane Zeitintervall bis Therapiebeginn im National Registry of Myocardial Infarction in den USA mit

mehr als 178000 Patienten bei den Patienten, die eine Thrombolyse erhielten, bei 1 Stunde 34 Minuten und bei den Patienten, die keine Thrombolyse erhielten, bei 2 Stunden 41 Minuten (Weaver 1995).

Die Gründe für prähospitalen Verzögerungen sind vielfältig und reichen von Persönlichkeitsstruktur, soziodemographischen Charakteristika der Patienten bis zur Art der Symptome, Ort und Tageszeit sowie Art des primären Hilfesuchens (Müller-Nordhorn 2001). Für die Transportzeit ist die Art des Hilfesuchens von entscheidender Bedeutung. Die primäre Alarmierung der Feuerwehr z. B. in Deutschland oder in den USA unter der dort einheitlichen Nummer '911' führt zum schnellsten Transport in die Klinik. Trotz der zunehmenden Rate an durchgeführten Thrombolyse scheinen jedoch weiterhin erhebliche Verzögerungen in der Prähospitalphase bis zum Eintreffen der Patienten zu bestehen (Goldberg 2000, Goldberg 2002). In der Worcester Heart Study zeigte sich, dass bei einer Untersuchung von insgesamt 3837 Patienten mit akutem Herzinfarkt, die zwischen 1986-1997 ins Krankenhaus eingeliefert wurden, sich die Prähospitalzeit insgesamt wenig verändert hatte (1986 Median von 2,2; 1997 Median von 2,1) (Goldberg 2000). Ebenso wurde bei einem Vergleich der Daten des Second National Registry of Myocardial Infarction zwischen 1994 und 1997 zwar eine geringe Abnahme des mittleren Zeitintervalls bis zum Eintreffen in der Klinik festgestellt, der Median hatte sich allerdings nicht verändert (Goldberg 1999).

1.6 Lebensqualität von Patienten mit koronarer Herzkrankheit

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird immer häufiger in Beobachtungs- und Interventionsstudien zur koronaren Herzkrankheit erfasst (Critchley 2003). Die Lebensqualität gewinnt an Bedeutung, da Patienten mit koronarer Herzkrankheit aufgrund der verbesserten Therapie und Sekundärprävention eine zunehmende Überlebenszeit haben und die Qualität dieser gewonnenen Zeit wichtig ist (Rosamond 1998).

In einer Querschnittsstudie untersuchten Brown et al. 900 Patienten vier Jahre nach Herzinfarkt mit dem krankheitsübergreifenden Lebensqualitätsfragebogen Short Form (SF)-36 (Brown 1999). Dabei zeigten sie eine deutlich geringere Lebensqualität bei den unter 65jährigen Patienten nach Herzinfarkt im Vergleich zur alters- und geschlechtsadjustierten Normpopulation. Bei den über 65jährigen Patienten war die Lebensqualität nicht unterschiedlich von der Lebensqualität der Normpopulation im gleichen Alter. In einer Längsschnittstudie mit 206 Patienten berichteten Rawles et al., dass nur 34% der Patienten nach Herzinfarkt im Verlauf ähnliche Lebensqualitätswerte wie vor dem Ereignis erreichten (Rawles 1992). Demgegenüber scheint sich die Lebensqualität von Patienten durch eine Revaskularisierung mit einem aortocoronaren Venenbypass oder einer perkutanen transluminären Angioplastie erwartungsgemäß zu verbessern. In einigen randomisierten, kontrollierten Interventionsstudien, die die Effektivität dieser Interventionen untersuchten, wurde die Lebensqualität als sekundärer Endpunkt bestimmt. Die meisten dieser Studien zeigten eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität nach aortocoronarem Venenbypass oder perkutaner transluminärer Angioplastie (Krumholz 1996, Pocock 1996, Writing Group BARI 1997, Caine 1999). Mit der Lebensqualität

assoziiert waren in den bisherigen Studien bei Patienten nach Herzinfarkt oder Revaskularisierung folgende Faktoren: Alter, Erwerbstätigkeit, Komorbidität wie z. B. Arthritis und Diabetes, Depression, Angina pectoris, Dyspnoe und körperliche Belastbarkeit.

Allerdings hatten die meisten Studien, die Lebensqualität bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit bestimmten, diese als Querschnittsuntersuchung zu einem bestimmten Zeitpunkt erfasst. Dabei wurden vor allem Vergleiche zwischen Gruppen, z. B. zwischen Patienten mit koronarer Herzkrankheit und Normpopulationen, durchgeführt. Die longitudinale Veränderung der Lebensqualität bei Patienten mit Erfassung zu mehreren Zeitpunkten wurde bisher selten untersucht. Vor der Bestimmung der longitudinalen Veränderung der Lebensqualität müssen bestimmte psychometrische Voraussetzungen der Messinstrumente gegeben sein. Die meisten Messinstrumente zur Erfassung der Lebensqualität sind primär für Gruppenvergleiche entwickelt worden und Eigenschaften für den Vergleich im Längsschnitt wie die Veränderungssensitivität bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit müssen erst noch berechnet werden.

Eines der weltweit am häufigsten verwendeten Messinstrumente ist der krankheitsübergreifende (*generic*) Short Form (SF)-36 Fragebogen, der nach den Methoden des International Quality of Life Assessment Projektes für Deutschland übersetzt und validiert worden ist (Ware 1993, Ware 1994, Bullinger 1998). Krankheitsübergreifende Messinstrumente ermöglichen im Gegensatz zu krankheitsspezifischen Messinstrumenten den Vergleich der Lebensqualität zwischen verschiedenen Erkrankungen und mit Normpopulationen. Der SF-36 erlaubt die Berechnung von acht Subskalen, die acht Dimensionen der Gesundheit abbilden, und von zwei Summenskalen (Abbildung 4). Die acht Subskalen fassen jeweils 2-10 Items zusammen und die beiden Summenskalen die acht Subskalen. Bei den Subskalen ist 0 der niedrigste Wert mit der schlechtesten Lebensqualität und 100 der höchste Wert mit der besten Lebensqualität. Insgesamt bedeuten höhere Werte sowohl bei den Subskalen als auch bei den Summenskalen eine bessere Lebensqualität.

SF-36 und SF-12 bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit

Dempster und Donnelly verglichen den SF-36 mit anderen krankheitsübergreifenden Messinstrumenten wie dem Nottingham Health Profile und dem Sickness Impact Profile bezüglich Validität, Reliabilität und Sensitivität (Dempster 2000). Sie kamen zu der Schlussfolgerung, dass der SF-36 das am besten geeignete krankheitsübergreifende Instrument bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit ist. Der SF-36 enthält jedoch 36 Items für die Patienten zum Beantworten und belastet damit sowohl Patienten als auch Forscher zusätzlich. Ware et al. entwickelten daher eine deutlich kürzere Version des SF-36, den SF-12, und reduzierten dafür die Zahl der Items von 36 auf 12 (Ware 1996, Ware 1998). In einer Pilotstudie konnten 80% der Erwachsenen, die den SF-12 testeten, diesen in weniger als zwei Minuten ausfüllen und brauchten damit nur ein Drittel der Zeit verglichen mit dem SF-36. Der SF-12 erlaubt allerdings, im Gegensatz zum SF-36, nur die Berechnung der Summenskalen und nicht der Subskalen. Ware et al. zeigten, dass die Korrelation zwischen den SF-

36 Summenskalen aus dem längeren Messinstrument und den SF-12 Summenskalen aus der gekürzten Version in der amerikanischen Bevölkerung sehr hoch war. Auch innerhalb der Medical Outcomes Study, einer Studie, die sowohl Patienten mit chronischen Erkrankungen wie z. B. Bluthochdruck, Herzinsuffizienz oder einem vorausgegangenem Herzinfarkt als auch Patienten mit Schlaganfall eingeschlossen hatte, ergab sich eine hohe Korrelation zwischen den SF-36 und SF-12 Summenskalen (Ware 1998).

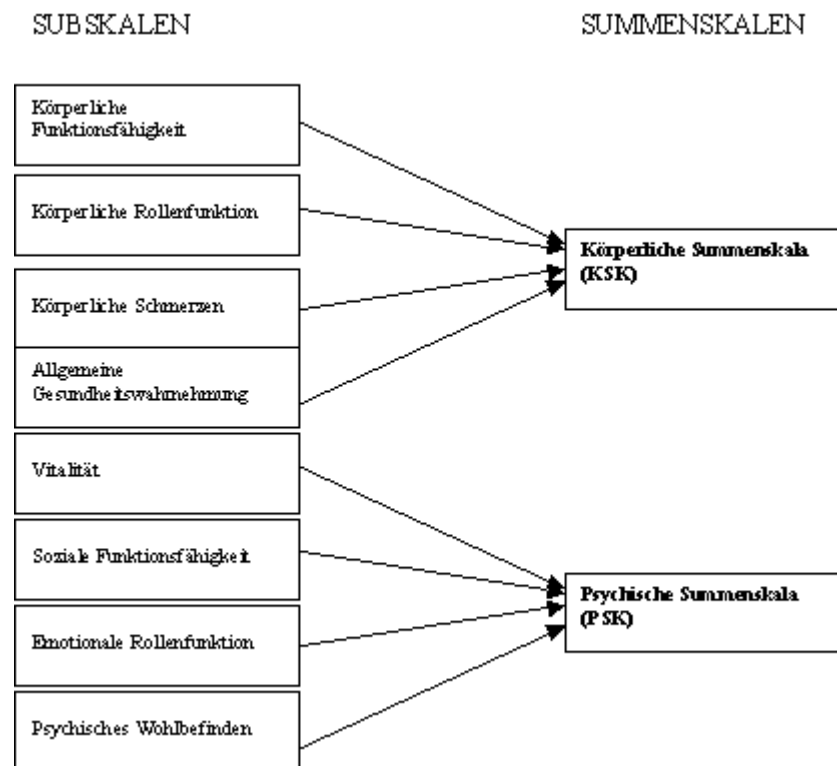


Abbildung 4: Die Sub- und Summenskalen des SF-36. Adaptiert nach Ware (1994)

2 FRAGESTELLUNGEN DER VORGESTELLTEN ARBEITEN

2.1 Regionale Trends der Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Deutschland

Die Bestimmung von regionaler Variation und zeitlichen Trends in der kardiovaskulären Mortalität hat das längerfristige Ziel, Populationen mit einem erhöhten Risiko zu identifizieren und entsprechende Public Health Maßnahmen zu ergreifen. Auf der europäischen Ebene sind regionale Unterschiede im kardiovaskulären Risiko zwischen den Ländern bereits in die aktuellen gemeinsamen Leitlinien integriert (De Backer 2003). Zur Berechnung des Risikos, einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall in den nächsten 10 Jahren zu bekommen, werden nun zwei verschiedene Risikocharts verwendet, je nach Einteilung in ein Land mit einem hohen Risiko, z. B. England, Deutschland, Finnland, oder einem niedrigen Risiko, z. B. Frankreich, Griechenland, Italien etc.. Häufig ist allerdings bereits die Variation innerhalb eines Landes mit deutlich unterschiedlichen Risiken verbunden. In den bisher publizierten Arbeiten sind erhebliche Mortalitätsunterschiede bei kardiovaskulären Erkrankungen zwischen ost- und westdeutschen Bundesländern vor und während der Wiedervereinigung sowie Anfang und Mitte der 90er Jahre beschrieben worden (Uemura 1988, Willich 1999, Nolte 2000). Die Berücksichtigung der regionalen Variation der kardiovaskulären Mortalität innerhalb von Deutschland bei der Risiko-Stratifizierung kann zu einer Verbesserung der Versorgung über die entsprechende Anpassung nationaler Leitlinien führen. Ziel der vorliegenden Arbeiten war es, etwa ein Jahrzehnt nach der Wiedervereinigung regionale Unterschiede der Herz-Kreislauf-Mortalität (getrennt für koronare Herzkrankheit und Schlaganfall) in Ost- und Westdeutschland zu erfassen und die jeweiligen zeitlichen Trends zu vergleichen. Dafür wurde sowohl die Mortalität in allen Altersgruppen als auch die vorzeitige Mortalität vor Erreichen des 65. Lebensjahres bestimmt.

Ein hoher Prozentsatz der kardialen Todesfälle ereignet sich bereits vor Erreichen der Akutklinik und damit vor dem Einsatz medizinischer Therapien. Der prozentuale Anteil des plötzlichen Herztodes an der gesamten koronaren Mortalität bleibt trotz abnehmender Mortalitätsraten weitestgehend unverändert. Die Häufigkeit des plötzlichen Herztodes ist vor allem für die Primärprävention der koronaren Herzkrankheit und die Versorgungsplanung von Bedeutung. Ein erhöhtes Risiko für einen plötzlichen Herztod besteht in der Gruppe der Hochrisikopatienten, die mehrere koronare Risikofaktoren aufweisen. Die Identifizierung von Hochrisikopatienten mit einem kardiovaskulären Risiko von $\geq 5\%$ in den nächsten 10 Jahren und eine adäquate Einstellung der Risikofaktoren nach aktuellen Leitlinien kann dazu beitragen, die Häufigkeit des plötzlichen Herztodes weiter zu senken. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Epidemiologie des plötzlichen Herztodes national und international zu beschreiben, einschließlich der zirkadianen, wöchentlichen und jahreszeitlichen Variation im Auftreten, sowie Ansätze für die Prävention aufzuzeigen.

Auslösende Faktoren als Trigger für tödliche und nichttödliche koronare Ereignisse sind in der Literatur wiederholt erfasst worden. Die Kenntnis über auslösende Faktoren ist zum einen für die Prävention von Bedeutung, um Patienten während Phasen mit einem erhöhten Risiko zu schützen,

z. B. durch die Anpassung der medikamentösen Therapie oder eine Änderung des Patientenverhaltens. Zum anderen können bestimmte externe Ereignisse wie z. B. Erdbeben oder Kriegsandrohungen mit einem verstärkten Bedarf an medizinischer Versorgung durch einen Anstieg der Inzidenz koronarer Ereignisse einhergehen. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, auslösende Faktoren für koronare Ereignisse zusammenzufassen und Möglichkeiten der Prävention zu beschreiben.

2.2 Versorgungsmanagement bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit

Die EUROASPIRE I Studie hat gezeigt, dass die Umsetzung von Leitlinien in die medizinische Praxis problematisch ist und dass hier Potenzial für Verbesserungen besteht (EUROASPIRE Study Group 1997). Allerdings erfasste die EUROASPIRE Studie als Querschnittsstudie Risikofaktoren und Medikation nur zu einem einzigen Zeitpunkt und erlaubte keine longitudinale Verlaufsbeobachtung. Auch ist die Möglichkeit eingeschränkt, im Rahmen einer Querschnittsstudie längerfristig Prädiktoren für erneute klinische Ereignisse bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit zu ermitteln. Die Studie von Grande et al., in der Patienten im longitudinalen Verlauf beobachtet wurden, hatte eine relative geringe Anzahl an Patienten eingeschlossen (Grande 1996).

Daher wurde in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation die PIN (Post Infarkt Nachsorge) Studie konzipiert. Das Steering Committee der PIN Studie setzte sich aus Kardiologen, Rehabilitationswissenschaftlern und Epidemiologen zusammen. Insgesamt beteiligten sich 18 Rehabilitationszentren in ganz Deutschland an der multizentrischen Studie und schlossen Patienten bei Aufnahme in die kardiologische Rehabilitation ein. Die primäre Aufnahmeindikation in die kardiologische Rehabilitation waren Herzinfarkt, aortocoronarer Venenbypass und perkutane transluminare Angioplastie. Der Beobachtungszeitraum war ein Jahr nach Entlassung aus der kardiologischen Rehabilitationsklinik. Ziel dieser Studie war es, als Kohortenstudie den Verlauf von Risikofaktoren, die Verschreibung kardialer Medikamente und das Auftreten von erneuten Ereignissen zu untersuchen.

Neben den primären Endpunkten Risikofaktoren, Medikation und erneute klinische Ereignisse untersuchte die PIN Studie als sekundäre Endpunkte die berufliche Wiedereingliederung und die Lebensqualität von Patienten nach kardiologischer Rehabilitation. Eine Reihe von internationalen Querschnitts- und Beobachtungsstudien hat die berufliche Wiedereingliederung nach koronaren Ereignissen in den jeweiligen Gesundheitssystemen untersucht. Die Mehrheit dieser Studien hatte allerdings eine relativ geringe Fallzahl und eine überwiegend männliche Studienpopulation eingeschlossen. In der PIN Studie sollte daher die berufliche Wiedereingliederung prospektiv in einer großen Kohorte von Männern und Frauen in dem Jahr nach kardiologischer Rehabilitation untersucht werden und Prädiktoren für eine spätere Wiedereingliederung bestimmt werden. Die Analyse der Faktoren, die mit einer fehlenden beruflichen Wiedereingliederung verbunden sind, könnte dazu beitragen, die medizinische, soziale und psychologische Betreuung dementsprechend anzupassen.

Neben der Sekundärprävention ist für die Versorgung und die Prognose von Patienten mit koronaren Ereignissen bereits die initiale Prähospitalphase, d. h. die Zeit zwischen Auftreten von kardialen Symptomen und dem Eintreffen im Krankenhaus, von entscheidender Bedeutung. Eine kürzere Prähospitalzeit ermöglicht eine frühere Thrombolyse oder perkutane transluminare Angioplastie beim Herzinfarkt und verringert damit die Größe des Infarktareals. Die Dauer der Prähospitalphase wird vor allem vom Patientenverhalten bei Auftreten von kardialen Symptomen bestimmt. Neben der Prähospitalzeit ist auch die Intrahospitalzeit, d. h. die Zeit zwischen dem Eintreffen im Krankenhaus und dem Beginn der Therapie, für die Prognose entscheidend. Ziel der vorliegenden Übersichtsarbeit war es, Prä- und Intrahospitalzeiten beim Herzinfarkt sowie die mit diesen Zeiten assoziierten Faktoren im nationalen und internationalen Vergleich zu beschreiben.

2.3 Lebensqualität von Patienten mit koronarer Herzkrankheit

Die meisten Studien, die bisher die Lebensqualität von Patienten mit koronarer Herzkrankheit untersucht haben, waren Querschnittsstudien. Die intraindividuelle Veränderung unter Adjustierung für die Lebensqualität bei Beginn der Studie ist jedoch selten untersucht worden. Außerdem hatten viele Studien eine überwiegend männliche Studienpopulation eingeschlossen und Daten zur Lebensqualität bei Frauen sind nur eingeschränkt erfasst worden. Die wenigen Längsschnittstudien mit Bestimmung der Lebensqualität hatten zudem meist nur eine geringe Fallzahl an Patienten rekrutiert. Neben der Bestimmung der longitudinalen Veränderung der Lebensqualität nach einem koronaren Ereignis ist die Determination von Prädiktoren zu einem frühen Zeitpunkt für die spätere Lebensqualität wesentlich. Die Ermittlung von Prädiktoren kann längerfristig dazu beitragen, Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine verminderte Lebensqualität frühzeitig zu identifizieren und die Behandlung zu adjustieren bzw. entsprechende therapeutische Schritte in die Wege zu leiten. Ziel der hier vorgestellten Arbeit war es, die Lebensqualität im Langzeit-Verlauf zu beobachten und Prädiktoren für die Lebensqualität nach einem Jahr zu bestimmen.

Der SF-12 ist im Vergleich zum SF-36 insgesamt relativ selten bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit eingesetzt worden. Einige methodische Fragen zum SF-12 sind bisher noch nicht geklärt gewesen. So zeigte sich zwar in der Medical Outcomes Study eine hohe Korrelation zwischen den SF-36 und SF-12 Summenskalen bei Patienten nach Herzinfarkt (*recent myocardial infarction*), jedoch war die Zahl der eingeschlossenen Patienten relativ gering ($n=107$) (Ware 1998). Außerdem ist die Veränderungssensitivität der SF-12 Summenskalen in longitudinalen Studien noch nicht mit der Veränderungssensitivität der SF-36 Summenskalen verglichen worden. Die SF-12 Summenskalen lassen sich sowohl direkt aus dem SF-12 Fragebogen ermitteln (*unembedded*), als auch indirekt aus dem SF-36 über die erforderlichen 12 Items, die ebenfalls in der längeren Version enthalten sind (*embedded*). SF-12 Summenwerte, die aus eingebetteten Items berechnet werden, sind hochgradig mit SF-12 Summenwerten korreliert, die aus nicht eingebetteten Items berechnet wurden. Dies zeigte eine Untersuchung von Ware et al., bei der die mittleren Werte von in den SF-36 eingebetteten Items in einer Stichprobe von 525 Angestellten mit den mittleren Werten von nicht eingebetteten Items, die

ein Jahr später in derselben Gruppe erhoben wurden, verglichen wurden (Ware 1998). Sie fanden eine sehr hohe Korrelation ($r=0,999$) zwischen eingebetteten und nicht eingebetteten Items.

Die methodische Fragestellung war es, die Korrelation zwischen den SF-36 und den SF-12 Summenskalen bei Patienten nach koronaren Ereignissen zu berechnen und die Veränderungssensitivität der SF-12 Summenskalen mit der Veränderungssensitivität der SF-36 Summenskalen zu vergleichen.

3 RELEVANTE ORIGINALARBEITEN

3.1 Trends und regionale Variation der Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Deutschland

Müller-Nordhorn J, Rossnagel K, Mey W, Willich SN. Regional variation and time trends in mortality from ischemic heart disease: East and West Germany 10 years after reunification. J Epidemiol Community Health (2004, in print).

Rossnagel K, **Müller-Nordhorn J**, Kulig M, Willich SN. Regional trends in cerebrovascular mortality in Germany after unification (1990-1999). Cerebrovasc Dis 2003;16:418-22.

Müller-Nordhorn J, Arntz HR, Löwel H, Willich SN. The epidemiology of sudden cardiac death. Herzschr Elektrophys 2001;12:3-8.

Müller-Nordhorn J, Willich SN. Triggering of acute coronary syndromes. J Clin Basic Cardiol 2000;3:73-79.

3.2 Versorgungsmanagement bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit

Willich SN, **Müller-Nordhorn J**, Kulig M, Binting S, Gohlke H, Hahmann H, Bestehorn K, Krobot K, Völler H, PIN Study Group. Cardiac risk factors, medication, and recurrent clinical events after acute coronary disease – a prospective cohort study. Eur Heart J 2001;22:307-313.

Müller-Nordhorn J, Gehring J, Kulig M, Binting S, Klein G, Gohlke H, Völler H, Bestehorn K, Krobot KJ, Willich SN. Berufliche Wiedereingliederung nach kardiologischer Rehabilitation. Soz Präventivmed 2003;48:370-378.

Müller-Nordhorn J, Willich SN. Bedeutung der Prähospitalphase bei akutem Myokardinfarkt - Auslöseereignisse und Patientenverhalten. Intensivmed Notfallmed 1999;36:642-651.

3.3 Forschung zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Müller-Nordhorn J, Kulig M, Binting S, Völler H, Gohlke H, Linde K, Willich SN, PIN Study Group. Quality of life in the year following cardiac rehabilitation. Qual Life Res 2004;13:399-410.

Müller-Nordhorn J, Roll S, Willich SN. Comparison of the Short Form (SF)-12 health status instrument with the SF-36 in patients with coronary heart disease. Heart 2004;90:523-527.

4 DISKUSSION

4.1 Trends und regionale Variation der Herz-Kreislauf-Erkrankungen

4.1.1 Methodische Probleme beim Vergleich kardiovaskulärer Mortalitätsraten

Etwa ein Jahrzehnt nach der Wiedervereinigung Deutschlands bestehen weiterhin erhebliche Unterschiede in der kardiovaskulären Mortalität mit höheren Raten in Ostdeutschland im Vergleich zu Westdeutschland (Rossnagel 2003, Müller-Nordhorn, in print). Die Mortalität liegt trotz abnehmender Trends in den ostdeutschen Bundesländern sowohl bei der koronaren Herzkrankheit als auch bei den zerebrovaskulären Erkrankungen etwa 50% über der Mortalität in den westdeutschen Bundesländern.

Offizielle Mortalitätsdaten auf der Basis der Totenscheine bieten auf der einen Seite den Vorteil, die gesamte Bevölkerung flächendeckend zu erfassen und nicht nur ausgewählte Studienpopulationen. Auf der anderen Seite handelt es sich dabei um routinemäßig erhobene Sekundärdaten, die inhärente Probleme haben können wie z. B. die Qualität der Dokumentation, Schulung der Ausfüllenden, verwendete Kodierung, diagnostische Sicherheit etc. Eines der Ziele der WHO MONICA Studie war es daher, die offiziellen Mortalitätsraten zur koronaren Herzkrankheit in den beteiligten Ländern durch die dafür angelegten bevölkerungsbasierten Herzinfarktregister zu validieren (Tunstall-Pedoe 1999). Die offiziellen Mortalitätsraten lagen zwar bei den Mortalitätsraten der MONICA Daten höher als bei den offiziellen Mortalitätsraten (außer in Russland), enthielten aber zusätzlich nicht klassifizierbare Todesfälle. Die Veränderung in den Raten unterschied sich nur in wenigen Ländern um mehr als 5% zwischen offiziellen Mortalitätsraten und den Mortalitätsraten der MONICA Studie, z. B. in China und Russland und bei Frauen zusätzlich in Frankreich, Italien und dem ehemaligen Jugoslawien. Auch für den Schlaganfall zeigte sich im Allgemeinen eine gute Vergleichbarkeit zwischen offiziellen Mortalitätsstatistiken und den Mortalitätsraten aus der MONICA Studie in den Ländern, die auch den Schlaganfall erfasst hatten (Sarti 2003).

Unterschiede in Mortalitätsraten können durch Artefakte, z. B. durch Wanderungsbewegungen oder verschiedene Kodierungen vorgetäuscht werden und nicht tatsächlichen Unterschieden entsprechen. Insgesamt sind etwa eine Millionen Ostdeutsche während und nach der Wiedervereinigung in den Westen ausgewandert (Statistisches Bundesamt 1999). Jedoch waren nur wenige der Migranten über 50 Jahre alt und ein *'healthy worker effect'* mit Wanderung von gesünderen Ostdeutschen nach Westdeutschland als Ursache für den Mortalitätsunterschied ist damit eher unwahrscheinlich. Daher sind, bei korrekter Schätzung des demographischen Nenners, Wanderungsbewegungen als Ursache für die Mortalitätsunterschiede eher unwahrscheinlich. Ebenso sind aufgrund der einheitlichen Kodierung nach dem WHO Manual durch das Statistische Bundesamt Unterschiede in der Kodierung von Totenscheinen seit 1991 eher ausgeschlossen. Die Umstellung der Kodierung in Ostdeutschland ist allerdings vermutlich zum Teil für den deutlichen Anstieg in der ostdeutschen Mortalität zwischen 1990 und 1991 verantwortlich, da ab diesem Zeitpunkt die Diagnosen Hypertonie und Atherosklerose

entsprechend der koronaren Herzkrankheit bzw. den zerebrovaskulären Erkrankungen zugeordnet wurden.

Nicht nur bei der Kodierung der Totenscheine, sondern auch beim Ausfüllen kann es regionale Unterschiede geben, die unter Umständen auch länger persistieren. Zum einen kann ein größerer diagnostischer Aufwand oder eine höhere Zahl an Autopsien zu einer höheren Rate an spezifischen Diagnosen führen. Zum anderen kann diagnostische Unsicherheit unterschiedlich bezeichnet werden. In einer amerikanischen Untersuchung wurde berichtet, dass sich diagnostische Unsicherheit häufig hinter der ICD Kategorie „Symptome und abnorme klinische und Laborbefunde (ICD-9 780-799; ICD-10 R00-99)“ verbirgt (Armstrong 1995). Die Mortalitätsraten dieser ICD Kategorie sind in Westdeutschland kontinuierlich etwas höher als in Ostdeutschland (Statistisches Bundesamt 2003). Die Rate für eine weitere Diagnose, hinter der sich diagnostische Unsicherheit verbergen kann, und zwar die chronisch ischämische Herzkrankheit, ist dagegen in Ostdeutschland höher als in Westdeutschland, auch im Vergleich zu einer Diagnose mit höherer diagnostischer Sicherheit, dem akuten Herzinfarkt. Eine Möglichkeit ist, dass im Falle einer diagnostischen Unsicherheit Ärzte in Ostdeutschland eher die chronisch ischämische Herzkrankheit diagnostizieren und Ärzte in Westdeutschland die Diagnose „Symptome und abnorme klinische und Laborbefunde“.

Neben der Frage der Validität von Mortalitätsraten und der Möglichkeiten eines Artefaktes hängt die Mortalität sowohl von der Inzidenz als auch von der Letalität der Erkrankung ab und ist als Kombination aus beiden unter Umständen ein weniger sensibler Parameter für Veränderungen. In der WHO MONICA Studie konnte in den meisten Populationen mit einem Rückgang der koronaren Mortalität beobachtet werden, dass zwei Drittel der Veränderung auf einen Rückgang der Inzidenz zurückzuführen sind und nur ein Drittel auf einen Rückgang der Letalität (Tunstall-Pedoe 1999). Im Gegensatz dazu beschrieben Sarti et al. in der MONICA Studie, dass in Populationen mit einem Rückgang der zerebrovaskulären Mortalität zwei Drittel der Veränderung durch einen Rückgang der Letalität und nur ein Drittel durch einen Rückgang der Inzidenz verursacht wurden (Sarti 2003). Daten zur Inzidenz der koronaren Herzkrankheit liefert das WHO MONICA Augsburg Herzinfarktregister für Westdeutschland (Löwel 2002). Das Augsburger Herzinfarktregister zeigt einen Rückgang der altersstandardisierten Inzidenz für die Region Augsburg. Für einen regionalen Vergleich wäre allerdings die kostenintensive Einrichtung von Herzinfarktregistern zumindest auf der Ebene der Bundesländer erforderlich. Eine Deskription der russischen Mortalitätsstatistiken für den Zeitraum zwischen 1991 und 2001 deutet darauf hin, dass Mortalitätsraten trotz allem relativ rasch auf veränderte äußere Umstände zu reagieren scheinen (Men 2003). In Russland kam es nach der Auflösung der Sowjetunion zunächst (1991-94) zu einem Anstieg der kardiovaskulären Mortalität, vor allem bei Menschen mittleren Alters, nach einer Verbesserung der wirtschaftlichen Lage zu einem Abfall der kardiovaskulären Mortalität (1994-1998) und seit der Wirtschaftskrise von 1998 wieder zu einem Anstieg (1998-2001).

4.1.2 Mögliche Ursachen für regionale Mortalitätsunterschiede

In der internationalen Literatur sind verschiedene Ursachen für regionale Mortalitätsunterschiede von Herz-Kreislauf-Erkrankungen beschrieben worden, die je nach Vergleich variieren können (Bobak 1999, Morris 2001). Im Rahmen der British Regional Heart Study untersuchten Morris et al. 7735 Männer in 24 britischen Städten über einen Zeitraum von 15 Jahren. Innerhalb von Großbritannien gibt es einen bekannten Nord-Süd Gradienten mit einer höheren Mortalität und Inzidenz der koronaren Herzkrankheit im Norden im Vergleich zum Süden. Morris et al. quantifizierten den Beitrag einzelner Risikofaktoren zur regionalen Variation und schlussfolgerten, dass 75% der regionalen Variation durch den kombinierten Effekt von Rauchen, fehlender körperlicher Aktivität, erhöhtem systolischen Blutdruck, sozialer Schichtzugehörigkeit (Arbeiter) und geringer körperlicher Größe erklärt wird. Der Faktor, der als einzelner Faktor den größten Teil der Variation erklärte, war das Rauchen (45%). Demgegenüber spielte das Rauchen bei einem Vergleich zwischen den Ländern Tschechien und Israel und dem deutschen Bundesland Bayern keine Rolle (Bobak 1999). Die koronare Mortalität war insgesamt in Tschechien am höchsten, gefolgt von Bayern und anschließend Israel mit der geringsten koronaren Mortalität. Von den Risikofaktoren Rauchen, systolischer und diastolischer Blutdruck, Body Mass Index und Waist-to-hip Ratio unterschied sich nur der systolische Blutdruck signifikant zwischen allen drei Studienpopulationen (Tschechien > Bayern > Israel) und der diastolische Blutdruck zwischen Tschechien und Bayern bzw. Israel.

Mögliche Ursachen für die regionalen Unterschiede in der kardiovaskulären Mortalität zwischen Ost- und Westdeutschland schließen die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Hypercholesterinämie, erhöhter Body Mass Index, Diabetes und Rauchen, Lebensstilfaktoren wie körperliche Bewegung und Ernährung, psychosoziale Faktoren, Umwelteinflüsse und medizinische Versorgung ein. Daten zu diesen Risikofaktoren liefern u. a. Studien wie die WHO MONICA Studie und die nationalen Gesundheitssurveys. In Ostdeutschland wurden vor der Wiedervereinigung zwei Querschnittsstudien im Rahmen der WHO MONICA Studie durchgeführt (1982-84, 1987-89) und eine Querschnittsstudie nach der Wiedervereinigung, allerdings mit reduziertem Umfang (1991-1994) (Heinemann 1998). In Westdeutschland wurden die entsprechenden Querschnittsstudien 1984-85, 1989-90 und 1994-95 durchgeführt (Löwel 2002). Außerdem liefern die nationalen Gesundheitssurveys, die zunächst nur in Westdeutschland (1984-85, 1988) und dann nach Wiedervereinigung in ganz Deutschland durchgeführt wurden (1990-91 West-, 1991-92 Ostdeutschland, 1998 gesamt), wichtige Daten zu kardiovaskulären Risikofaktoren (Hoffmeister 1995). Insgesamt scheint das Profil für die meisten kardiovaskulären Risikofaktoren im Osten ungünstiger als im Westen gewesen zu sein.

Von den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren kommen vor allem der Bluthochdruck und der Diabetes deutlich häufiger in den ostdeutschen als in den westdeutschen Bundesländern vor. Bezüglich des Bluthochdrucks bestätigten sowohl Vergleiche vor als auch nach der Wiedervereinigung diesen Unterschied (Marti 1990, Heinemann 1993, Thamm 1999). Für den Diabetes gibt es kaum

Vergleiche für die Zeit vor Wiedervereinigung; Vergleiche während und nach der Wiedervereinigung zeigten jedoch deutlich die höhere Prävalenz des Diabetes in Ostdeutschland (Thefeld 1999, Fischer 2000). Während die Hypercholesterinämie vor der Wiedervereinigung in Ostdeutschland häufiger war, scheint sich die Prävalenz in Ost- und Westdeutschland seit Mitte der 90er Jahre angeglichen zu haben (Marti 1990, Hoffmeister 1995, Kuulasmaa 2000). Starkes Übergewicht oder Adipositas (Body Mass Index ≥ 30 kg/m²) ist weiterhin häufiger in Ost- als in Westdeutschland (Marti 1990, Heinemann 1993, Bergmann 1999). In der Sekundärprävention nach koronarem Ereignis zeigte sich in der PIN Studie ein signifikant höherer Anteil an Adipositas (24% vs. 17%), Hypercholesterinämie (71% vs. 63%) und Diabetes (35% vs. 23%) bei ostdeutschen im Vergleich zu westdeutschen Patienten (Müller-Nordhorn, in print). Der Prozentsatz an Hypertonikern unterschied sich dagegen nicht (38% vs. 40%).

Auch Lebensstilfaktoren wie Rauchen und Ernährung unterscheiden sich zwischen Ost- und Westdeutschland. Rauchen war vor und während der Wiedervereinigung in Ostdeutschland weniger als in Westdeutschland verbreitet, vor allem bei Frauen (Marti 1990, Heinemann 1993, Junge 1999, Kuulasmaa 2000). Nach der Wiedervereinigung kam es dann zu einer raschen Anpassung zwischen Ost- und Westdeutschland. Bezüglich der Ernährung war in Ostdeutschland die Verfügbarkeit vieler Nahrungsmittel auf dem Markt limitiert. Der Verbrauch von Milch und Milchprodukten, pflanzlichen Ölen und Margarine, Gemüse und tropischen Früchten war in Ostdeutschland geringer als in Westdeutschland, während der Verbrauch von Wurstwaren, Butter, Brot/Backwaren und Kartoffeln deutlich höher lag (Winkler 1992, Thiel 1996). Der Alkoholkonsum variierte ebenfalls mit einem höheren Verbrauch von Bier und Wein im Westen und von hochprozentigem Alkohol im Osten. Nach dem Fall des eisernen Vorhangs stieg sowohl in Ostdeutschland als auch in anderen osteuropäischen Ländern das Angebot an Lebensmitteln. Insgesamt nahm der Konsum von Fett, vor allem Butter und Wurstwaren in Ostdeutschland deutlich ab, während der Konsum von Margarine, Obst, Gemüse und Vollkornprodukten auf der anderen Seite zunahm (Winkler 1998, Hellenbrand 2000). In Polen fand ebenfalls eine Umstellung von tierischen auf pflanzliche Fette statt und Obst stand nun vermehrt auch während der Wintermonate zur Verfügung (Zatonski 1998). Parallel dazu gab es eine Abnahme in der Mortalität der koronaren Herzkrankheit.

Unterschiede zwischen Ost- und Westdeutschland konnten auch für psychosoziale Faktoren beobachtet werden, z. B. beim sozioökonomischen Status, bei der sozialen Unterstützung und für bestimmte Lebensereignisse, mit einem eher ungünstigeren Profil für Ostdeutschland (Ellert 1999, Hillen 2000, Statistische Ämter der Länder 2002). Stressvolle Lebensereignisse wie das Gefühl der Unsicherheit am Arbeitsplatz oder ernste finanzielle Sorgen wurden häufiger von Ostdeutschen im Vergleich zu Westdeutschen berichtet. Ebenso waren Pro-Kopf-Einkommen und Bruttoinlandsprodukt in Ostdeutschland geringer als in Westdeutschland, außerdem war der Prozentsatz an Arbeitslosen höher. Beim Bruttoinlandsprodukt liegt ein deutlicher Nord-Ost zu Süd-West Gradient vor mit einem höheren Bruttoinlandsprodukt in Süd-Westen, mit der Ausnahme des Bundeslandes Saarland. Dies kann unter Umständen, wie auch die relativ hohe Arbeitslosigkeit im Saarland, die hohen

Mortalitätsraten erklären. Soziale Unterstützung durch Familie, Partner und Freunde wurde, auf der anderen Seite, häufiger durch ost- als westdeutsche Einwohner berichtet.

Umwelteinflüsse wie Luftverschmutzung können auch mit einem Anstieg der kardiovaskulären Mortalitätsraten assoziiert sein (Dockery 1993). Vor der Wiedervereinigung hatte Ostdeutschland im Vergleich zu Westdeutschland eine erheblich höhere Luftverschmutzung, vor allem in Sachsen, Sachsen-Anhalt und Thüringen (Umweltbundesamt 2002). Das ‚Schwarze Dreieck‘ zwischen Sachsen (Ostdeutschland), dem nördlichen Teil von Böhmen und Mähren (Tschechien) und Schlesien (Polen) war eine der am meisten verschmutzten Gegenden in Europa (Renner 2002). Boback et al. schätzten, dass 9% des Gesamt-Mortalitätsunterschiedes zwischen Tschechien und Westeuropa auf die Luftverschmutzung zurückzuführen sind (Bobak 1995). Nach der Wiedervereinigung wurde jedoch der Anteil an Partikeln und Schwefeldioxid in der Luft in Ostdeutschland erfolgreich reduziert, z. B. durch den verstärkten Einsatz von Zentralheizungen anstelle von Braunkohle.

Eine weitere Ursache für Unterschiede in der kardiovaskulären Mortalität zwischen Ost- und Westdeutschland kann eine unterschiedliche Qualität der medizinischen Versorgung sein. Zwischen Mitte der 80er und Mitte der 90er Jahre ereigneten sich entscheidende Entwicklungen in der medizinischen Versorgung von Patienten mit koronarer Herzkrankheit wie z. B. die Thrombolyse oder Medikation wie β -Blocker und Aspirin in der Primär- und Sekundärprävention (Tunstall-Pedoe 2000). Verbesserungen in der medizinischen Versorgung und koronare Mortalität sind im MONICA Projekt umgekehrt korreliert. Die westeuropäischen Länder zeigten eine stärkere Verbesserung der medizinischen Versorgung als die osteuropäischen Länder. Auch nach der Wiedervereinigung scheinen einige Unterschiede in der medizinischen Versorgung in Deutschland zu bestehen. Es gibt z. B. eine geringere Anzahl an Koronar-Angiographien pro Millionen Einwohner in Ostdeutschland oder eine geringere Pro-Kopf-Ausgabe in der ambulanten Versorgung (Perleth 1999, Zentralinstitut für die kassenärztliche Vereinigung 2000)). Die *defined daily doses* an kardialer Medikation pro Versichertem waren dagegen im Osten etwa 30-50% höher als im Westen (Zentralinstitut für die kassenärztliche Vereinigung 2000).

4.1.3 Ökologische Vergleiche und damit verbundene Limitationen

Ursachen für die beobachteten Mortalitätsunterschiede zwischen Ost- und Westdeutschland können nur vorsichtig diskutiert werden. Zum einen ist die Zahl der Studien, die mit gleicher Methodik Daten in Ost- und Westdeutschland erhoben haben, gering. Zum anderen ist die Zahl an möglichen assoziierten Faktoren sehr hoch, so dass die meisten Studien nur einen Teil davon erheben konnten. Außerdem sind die Vergleiche meist ökologischer Natur, d. h. es werden aggregierte Daten miteinander verglichen und nicht Daten auf individueller Ebene. Eine mögliche Folge davon ist der sogenannte ökologische Trugschluss, d. h. die fälschliche Annahme einer Assoziation zwischen zwei Faktoren, die nicht besteht. Ein anschauliches Beispiel für einen ökologischen Trugschluss wäre die Annahme eines Zusammenhangs, wenn in Gegenden mit vielen Geburten auch viele Störche lebten.

Von den oben diskutierten möglichen Ursachen für die kardiovaskulären Mortalitätsunterschiede ist ein weiteres Beispiel für eine ökologische Untersuchung der Vergleich zwischen Mortalitätsraten und Umweltverschmutzung, da durch den Gruppenvergleich nicht nachvollzogen werden kann, ob die Personen, die gestorben sind, tatsächlich einer verstärkten Umweltverschmutzung ausgesetzt waren.

Zur Ermittlung von verantwortlichen Faktoren wären langjährige prospektive Kohortenstudien in den verschiedenen Regionen erforderlich. Allerdings wäre dieses Vorgehen mit hohen Kosten verbunden und die Ergebnisse stünden erst in einigen Jahren zur Verfügung. Ein möglicher Lösungsansatz bei der Untersuchung von verantwortlichen Faktoren für die regionale Variation der kardiovaskulären Mortalität in Deutschland ist daher der Einsatz von „multilevel modelling“. Dabei werden Daten von Individuen, soweit vorhanden, und aggregierte Daten kombiniert, im Sinne einer „multilevel“ Analyse auf mehreren Stufen. Die statistische Auswertung kann bei einer „multilevel“ Analyse mit einer Kombination aus Daten von Individuen und aggregierten Daten durchgeführt werden. Die Analysen werden anhand von Regressionsmodellen nach der üblichen „Maximum Likelihood“- Methode bzw. der „Least Square“-Regression vorgenommen. Um die statistischen Probleme der höheren Variabilität in Regionen mit geringerer Mortalitätsrate und der Autokorrelation zu vermeiden, können ebenfalls die Methoden des „disease mapping“ mit Anwendung des empirischen Bayes Ansatz Verwendung finden. Morris et al. führten ihre Untersuchung zu den regionalen Mortalitätsunterschieden in der British Regional Heart Study als *multilevel modelling* durch. Dabei waren Faktoren wie z. B. Rauchen oder Bluthochdruck auf einer individuellen Ebene in das Modell aufgenommen; Faktoren wie z. B. Wasserhärte der 24 Städte wurden dagegen auf einer aggregierten Ebene ins Modell aufgenommen. Ziel der (*multilevel*-) Analyse ist eine Quantifizierung des Beitrags einzelner Risikofaktoren zu den regionalen Unterschieden, um längerfristig hier zu intervenieren und das Ost-West Gefälle zu reduzieren. Dies ist auch im europäischen Kontext wiederholt gefordert worden (Kesteloot 2001).

4.1.4 Ansätze für Prävention und Gesundheitsförderung

Um den Unterschied in der kardiovaskulären Mortalität zwischen Ost- und Westdeutschland zu verringern, sind Ansätze denkbar, die sowohl auf der Ebene der individuellen Behandlungsstrategien seitens der Ärzte liegen als auch auf der Ebene der bevölkerungsbasierten Präventions- und Gesundheitsförderungsprogramme. Ebenso können von gesundheitspolitischer Seite aus Schwerpunkte in der medizinischen Versorgung entsprechend gesetzt und Ressourcen angepasst werden.

Auf der individuellen Behandlungsebene ist die Integration des erhöhten regionalen Risikos einer kardiovaskulären Erkrankung in die Risikostratifizierung in der Primärprävention erforderlich. Wie bereits erwähnt, haben die aktuellen Leitlinien der Europäischen Fachgesellschaften (2003) die regionale Variation zwischen Ländern innerhalb von Europa in die Risikostratifizierung aufgenommen (De Backer 2003). D. h. in Ländern mit einem höheren Risiko fallen Patienten bei gleicher sonstiger Risikokonstellation eher in die Hochrisikogruppe als Patienten aus Ländern mit niedrigerem Risiko. Die Patienten in der Hochrisikogruppe (kardiovaskuläres Risiko $\geq 5\%$ innerhalb der nächsten 10

Jahre) erhalten dann schon in der Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen neben Lebensstilempfehlungen medikamentöse Therapien, die denen von Patienten mit bereits bestehenden kardiovaskulären Erkrankungen entsprechen. Auch wenn Deutschland bereits als Ganzes ein Hochrisikoland ist, sollte doch von den behandelnden Ärzten in den Bundesländern mit erhöhtem Risiko (Mecklenburg-Vorpommern, Brandenburg, Sachsen, Sachsen-Anhalt, Thüringen) verstärkt auf die Einhaltung der Leitlinien geachtet werden und die Risikofaktoren engher kontrolliert werden. Eine entsprechende Vergütung ist dafür eine Voraussetzung und sollte von gesundheitspolitischer Seite unterstützt werden. Längerfristig ist von methodischer Sicht her die Adaption der Europäischen Leitlinien an die nationalen Begebenheiten und die Integration der regionalen Variation in nationale Leitlinien erforderlich. Neben der unterschiedlichen Risikostratifizierung ziehen regionale Unterschiede auch unterschiedliche Bedürfnisse in der medizinischen Versorgung nach sich und bedingen damit eine unterschiedliche Versorgungsplanung in den jeweiligen Bundesländern.

Neben der verstärkten Therapie bei erhöhtem Risiko ist, wie bereits erwähnt, die Identifizierung der für die regionalen Unterschiede verantwortlichen Risikofaktoren sowie deren Quantifizierung erforderlich. Bei modifizierbaren Risikofaktoren lässt sich dann durch eine gezielte Behandlung der einzelnen Risikofaktoren das Gesamtrisiko für kardiovaskuläre Erkrankungen von Patienten senken. Im Rahmen der bevölkerungsbasierten Prävention und Gesundheitsförderung sind verstärkte Aufklärungs- oder Screeningprogramme zu einzelnen Risikofaktoren in Bundesländern mit erhöhtem Risiko denkbar. Als Beispiel wären Aufklärungskampagnen zum Blutdruck zu nennen, verbunden mit der Möglichkeit, sich den Blutdruck kostenlos messen zu lassen. Messungen des Blutdrucks könnten neben Arztpraxen auch von Apotheken oder in Betrieben durchgeführt werden. Neben den modifizierbaren Risikofaktoren gibt es natürlich eine Reihe von Risikofaktoren, die kurzfristig schwer zu beeinflussen sind wie z. B. sozioökonomische Bedingungen in einzelnen Bundesländern. Hier kann dann wiederum zunächst nur eine Risikostratifizierung, die die regionale Variation berücksichtigt, die Konsequenzen mindern.

Als hypothetische Alternative zur Risikostratifizierung und der damit verbundenen Hochrisikostategie in der Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen ist der Polypill-Ansatz als Bevölkerungsstrategie diskutiert worden (Wald 2003). Hierbei ist die Reduktion des kardiovaskulären Risikos für den Fall berechnet worden, dass alle, die älter als 55 Jahre sind und/oder eine kardiovaskuläre Erkrankung haben, die sogenannte Polypill erhalten würden. Die Polypill enthielte medikamentöse Wirkstoffe zur gleichzeitigen Senkung von vier kardiovaskulären Risikofaktoren (LDL-Cholesterin, Blutdruck, Homocystein und Thrombozytenfunktion). Die potenzielle Risikoreduktion wurde dann basierend auf den Ergebnissen von Metaanalysen durch die Multiplikation der relativen Risiken berechnet; es ergab sich eine Reduktion im Auftreten von koronaren Ereignissen um 88% und von Schlaganfällen um 80%. Etwa ein Drittel der Menschen, die die Polypill nehmen würden, würde davon profitieren, mit durchschnittlich 11 gewonnenen Lebensjahren ohne ein kardiovaskuläres Ereignis. Die Nebenwirkungsrate läge bei 8%-15%. Der Einsatz einer Polypill würde die mit der Risikostratifizierung

verbundenen Probleme, z. B. durch regionale Unterschiede in Inzidenz und Mortalität, vermeiden und würde auch in stärkerem Maße präventiv vor der Entstehung einer Erkrankung ansetzen. Allerdings ist hier längerfristig die Evaluation der Effektivität durch eine randomisierte, kontrollierte Interventionsstudie, die den Einsatz der Polypill mit der Hochrisikostategie vergleicht, erforderlich.

4.2 Versorgungsmanagement bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit

4.2.1 Defizite im Versorgungsmanagement

Ein hoher Prozentsatz der Patienten wird in der Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen nicht den aktuellen Leitlinien entsprechend behandelt. Dies zeigten für Deutschland z. B. die PIN Studie bei Patienten nach kardiologischer Rehabilitation oder im europäischen Kontext die EUROASPIRE I und II Studien (Willich 2001, EUROASPIRE I and II Group 2001). Auch in der EUROASPIRE II Studie, die als Folgestudie der EUROASPIRE I Studie gelaufen ist, wurde weiterhin eine große Differenz zwischen Leitlinien und Praxis beschrieben. Zwar sank die Prävalenz der Hypercholesterinämie (≥ 5 mmol/l) zwischen 1995-1996 und 1999-2000 von 86% auf 59%, die Prävalenz der Hypertonie ($\geq 140/90$ mmHg; 55% bzw. 54%) und des Rauchens (19% bzw. 21%) blieb aber konstant zu hoch und die Prävalenz der Adipositas (≥ 30 kg/m²) nahm sogar von 25% auf 33% zu. Die in der Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit indizierten Medikamente wurden zwar insgesamt häufiger von Patienten genommen, der Prozentsatz lag aber auch 1999-2000 noch weit unter der vollständigen Einhaltung der Leitlinien. So erhöhte sich der Prozentsatz der Patienten, die Aspirin einnahmen von 81% auf 84%, bei β -Blockern von 54% auf 66%, bei Lipidsenkern von 32% auf 63% (Statine von 19% auf 58%) und bei ACE-Hemmern von 30% auf 43%. Insgesamt ist eine nicht leitliniengetreue Behandlung mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität der Patienten verbunden. Die Gründe für eine Nichteinhaltung von Leitlinien sind vielfältig und liegen sowohl in einer fehlenden Compliance der Ärzte mit den Leitlinien als auch in einer fehlenden Compliance der Patienten mit den Anordnungen der Ärzte. Beides ist auch nicht unabhängig voneinander, sondern häufig miteinander korreliert.

4.2.2 Beachtung der Leitlinien durch die behandelnden Ärzte

Das WHO CINDI Programm zur Ausübung von präventiven Maßnahmen in Europa zeigte, dass in den teilnehmenden westeuropäischen Ländern (Finnland, Deutschland, Spanien) zwar 96% der Patienten mit chronischen Erkrankungen wie kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes und respiratorischen Erkrankungen eine Blutdruckmessung erhielten, aber nur 70% eine Messung des Cholesterins und lediglich 36% eine Beratung über die Risiken des Rauchens (Pardell 2001). In Deutschland war der Prozentsatz der Beratungen zum Rauchen mit 14% besonders niedrig. In einer Studie aus den USA wurden ähnliche Prozessparameter bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen berichtet: ein Drittel der Patienten hatte keine Untersuchung der Lipidwerte erhalten und 45% der Patienten keine Ernährungsberatung (McBride 1998). Phillips et al. bezeichneten das Problem der fehlenden Einhaltung von Leitlinien durch Ärzte in einer Übersichtsarbeit als ‚klinische Trägheit‘ (Phillips 2001). Als Gründe für diese klinische Trägheit diskutieren die Autoren Faktoren wie fehlende Compliance seitens der Patienten, Zeitmangel der Ärzte bei finanziellem Druck, Bedenken wegen Kosten und Nebenwirkungen von Medikamenten, fehlende Motivation bei asymptomatischen Patienten, eine

Überschätzung der angebotenen Behandlung, sog. ‚weiche‘ Faktoren, die eine Intensivierung der Therapie behindern (z. B. eine Aversion von Patienten gegen eine Therapie), mangelnde Ausbildung und Training sowie eine schlechte Praxis-Organisation im Ablauf.

Mögliche Strategien zur Verbesserung der Organisation und Integration von Leitlinien in den Behandlungsablauf wären z. B. die Einführung von Fließbildern, um ein standardisiertes Vorgehen bei nicht eingestellten Risikofaktoren zu fördern, Erinnerungen z. B. in computerisierter Form bei erhöhten Werten, ein Monitoring des Therapieerfolges mit entsprechenden Aktionen bei Nichterreichen des Therapieziels und ein Feedback über die Durchführung des Ablaufs (Philips 2001). Erste Studien haben Interventionen zur Erhöhung der Einhaltung von Leitlinien im Sinne der *evidence-based medicine* untersucht. So wurde in der Guidelines Applied in Practice (GAP) Initiative ein Programm in Kliniken zur Verbesserung der Qualität, das u. a. aus Fortbildungen, Besprechungen, auch mit lokalen Meinungsführern, und der Messung von Qualitätsindikatoren bestand, eingesetzt. Durch das Programm konnte eine signifikant bessere Versorgung bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt mit Einsatz der nachgewiesenen effektiven Medikamente und Beratungen hinsichtlich des Rauchens erzielt werden (Mehta 2002).

4.2.3 Compliance seitens der Patienten

Etwa 50% der Patienten nehmen ihre Medikamente wie von den Ärzten verschrieben ein, mit einer Spannweite von 0% bis 100% (Sackett 1979, Haynes 2003). In einer spanischen Studie wurde bei Patienten mit Hyperlipidämie, die deswegen Medikamente erhielten, ein Überraschungsbesuch zuhause abgestattet (Pineiro 1998). Dabei fanden die Untersucher, dass 47% der Patienten nicht compliant waren, dabei nahmen 42% zu wenig und 5% zu viel Medikation. Vor allem bei Patienten mit asymptomatischen Erkrankungen wie z. B. der Hypercholesterinämie oder Hypertonie ist das Problem der Compliance ausgeprägter als bei Patienten, die Medikamente direkt zur Linderung ihrer Beschwerden nehmen (Houston Miller 1997). Der zu erwartende Benefit für Patienten liegt bei asymptomatischen Erkrankungen häufig weit in der Zukunft und ist damit oft schwer vorstellbar. Innerhalb von klinischen Studien liegt die Compliance meist höher, z. B. betrug die Compliance in den großen Studien zur Therapie mit Statinen 70% in der Primärprävention bzw. 81%-94% in der Sekundärprävention (Scandinavian Simvastatin Survival Study Group 1994, Shepherd 1995, Sacks 1996, Downs 1998, Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease 1998). Außerhalb von klinischen Studien liegt die Compliance bei Patienten mit Statin-Therapie in der Sekundärprävention zwischen 39% und 58% und nimmt im Verlauf deutlich ab (Müller-Nordhorn, in print). In einer Kohortenstudie bei Patienten, die älter als 65 Jahre waren, beobachteten Jackevicius et al. eine Compliance von 36% bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und von 25% bei Patienten mit Hypercholesterinämie (Jackevicius 2002). Gründe für eine fehlende Compliance waren primäre Prävention, zunehmendes Alter, männliches Geschlecht, eine höhere Anzahl an verschriebenen Medikamenten und mehrere behandelnde Ärzte. In der Heart Protection Study berechneten die Autoren, dass Simvastatin die Raten an kardiovaskulären Ereignissen, wenn eine vollständige Compliance vorliegen würde, um ein Drittel statt ein Viertel reduzieren würde (Heart Protection Study Collaborative Group 2002).

Längerfristig ist daher die Entwicklung von geeigneten Programmen erforderlich, die die Compliance bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen erhöhen und die kosteneffektiv in die Versorgung integriert werden können. Eine systematische Übersichtsarbeit zur Effektivität von Compliance-Programmen bei Patienten mit einer Indikation zur Therapie mit Lipidsenkern zeigte inkonsistente Ergebnisse (Müller-Nordhorn, in print). Insgesamt wurden 10 randomisierte, kontrollierte Interventionsstudien und eine nicht-randomisierte, kontrollierte Studie sowie vier Vorher-Nachher Studien in einer Literatursuche mithilfe der Datenbanken MEDLINE (1993-2003), EMBASE (1994-2003/10), CINAHL (1982-2003/09), CENTRAL und Health Technology Assessment gefunden. Vier der zehn randomisierten, kontrollierten Interventionsstudien sowie die nicht-randomisierte, kontrollierte Interventionsstudie beschrieben einen signifikanten Effekt durch die Intervention mit einem höheren Prozentsatz in der Interventionsgruppe an Patienten, die compliant waren, im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die übrigen sechs Interventionsstudien zeigten keinen Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Die Interventionen waren meistens vielschichtig und bestanden u. a. aus Informationsbroschüren, Erinnerungsschreiben, Telefonaten, Coaching, regelmäßigen Terminen zur Laborkontrolle und ärztlichen Untersuchungen. Sie wurden entweder von Ärzten, Pflegepersonal und/oder Pharmazeuten geleitet. Die Studien, die einen Erfolg der Intervention beschrieben, unterschieden sich nicht von der Art der Intervention von den Studien ohne Erfolg der Intervention. Alle vier Vorher-Nachher Studien zeigten einen deutlichen Anstieg in dem Prozentsatz der Patienten, die Statine einnahmen.

Bezüglich der Effektivität und Kosten-Effektivität von Programmen zur Erhöhung der Compliance sind weitere randomisierte Studien mit großer Fallzahl erforderlich. Die größte laufende Interventionsstudie bei Patienten mit Hypercholesterinämie ist die ORBITAL (Open Label Primary Care Study Rosuvastatin Based Compliance Initiatives To Achievements of LDL goals) Studie, eine randomisierte, kontrollierte Studie, die ca. 8000 Patienten mit einer Indikation zur Statin-Therapie nach den Europäischen Leitlinien sowohl in der Primär- als auch in der Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit einschließt (Willich 2003). Die Patienten werden randomisiert in eine Interventionsgruppe, die ein Statin und ein Programm zur Förderung der Compliance erhält, und eine Kontrollgruppe, die nur ein Statin erhält. Das Compliance-Programm setzt sich aus einer Kombination mit Aufklärungsbroschüre, Video, (Erinnerungs-)Aufklebern, regelmäßigen Anschreiben und Telefonaten, einer Hotline zur Information und einer Website für Patienten mit Internetanschluss zusammen. Die Intervention dauert insgesamt ein Jahr, der gesamte Beobachtungszeitraum drei Jahre. Neben der Compliance vergleicht die ORBITAL Studie Faktoren wie krankheitsbezogene Kosten, Lebensqualität und kardiovaskuläre Ereignisse zwischen Interventions- und Kontrollgruppe.

4.2.4 Interventionen zur Verkürzung von Prä- und Intrahospitalphase

Im MONICA Augsburg Herzinfarktregister konnte eine deutliche Zunahme des Prozentsatzes an durchgeführten Thrombolyse zwischen 1985/87 und 1996/98 gezeigt werden, und zwar von 14% auf 41% bei den Männern und von 7% auf 37% bei den Frauen (Löwel 2002). Allerdings bestanden weiterhin erhebliche Zeitverzögerungen bis zum Eintreffen in die Klinik, vor allem da eine kürzere Zeit bis Beginn der Therapie mit einer verringerten Größe des Infarktareals und einem verbesserten

Überleben verbunden ist (Cannon 1998). Das GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) Projekt untersuchte prähospitale Verzögerungen in 14 Ländern weltweit (Goldberg 2002). Insgesamt kamen nur 41% der Patienten mit ST-Hebung im EKG innerhalb von zwei Stunden in die Klinik und ein Drittel der Patienten ohne ST-Hebung und mit instabiler Angina pectoris.

Das Patientenverhalten bei kardialen Symptombeginn ist eine wesentliche Komponente der Prähospitalzeit. Hier sind gezielte Kampagnen zur Aufklärung der Bevölkerung über die Notwendigkeit einer raschen medizinischen Versorgung erforderlich, die vor allem die schnelle Information des Rettungsdienstes fördern sollen, z. B. über die ‚112‘ in Deutschland oder die ‚911‘ in den USA. Bisherige Studien über die Wirksamkeit solcher Aufklärungskampagnen haben allerdings gezeigt, dass die Veränderung von Patientenverhalten äußerst schwierig sein kann (Weaver 1995). In einer Übersichtsarbeit, die Interventionsstudien mit dem Ziel, die Prähospitalzeit zu verkürzen, für den Zeitraum 1985-2000 zusammenfasste, wurden drei von acht Studien als erfolgreich beschrieben (Caldwell 2002). Personen mit einem erhöhten Risiko sprachen eher auf Aufklärungskampagnen in den Medien an als Personen ohne erhöhtes Risiko. Weitere Untersuchungen sind daher erforderlich, um neuere, wirkungsvolle Strategien für die Entstehung eines ‚richtigen‘ Patientenverhaltens zu entwickeln und deren Effektivität im praktischen Einsatz zu evaluieren.

Auch für den Schlaganfall ist die Zeit von Symptombeginn bis zum Erreichen der Klinik von Bedeutung. Neuere Therapien wie die Lysetherapie beim akutem Schlaganfall sind nur innerhalb eines sehr kurzen Zeitfensters möglich, d. h. die intravenöse tPA (tissue type plasminogen activator) muss bei Patienten mit entsprechenden Einschlusskriterien innerhalb von drei Stunden gegeben werden. Verschiedene Fachgesellschaften und Institutionen wie z. B. das CDC (Center for Disease Control) in Atlanta haben daher auf die Wichtigkeit hingewiesen, auch beim Schlaganfall auf eine Reduktion der Prähospitalzeit hinzuwirken. In einer nicht-randomisierten, kontrollierten Interventionsstudie aus den USA mit einer aus mehreren Komponenten bestehenden Intervention konnte in der Interventionsgruppe ein signifikant höherer Anteil an Patienten lysiert werden als in der Kontrollgruppe (11% vs. 2%) (Morgenstern 2003). In der Interventionsgruppe konnte der Prozentsatz der Patienten, bei denen eine Lyse indiziert war und die dann tatsächlich lysiert wurden, von 14% auf 69% erhöht werden. In dieser Studie war die Intervention auf alle Ebenen ausgerichtet gewesen, d. h. es wurden Kampagnen in den Gemeinden unter Risikogruppen durchgeführt (Call ‚911‘) und es wurden Rettungsdienste, niedergelassene Ärzte sowie Notaufnahmeärzte unterrichtet und in dem richtigen Vorgehen trainiert. Weitere Studien wie z. B. die Berlin Acute Stroke Study (BASS) mit dem Ziel, zunächst Faktoren für Verzögerungen in der Prä- und Intrahospitalzeit zu ermitteln und dann mit Interventionen eine Verkürzung zu erreichen, laufen derzeit (Jungehülsing 2003). Als Intervention zur Verkürzung der Prähospitalzeit sind Anschreiben mit dem Ziel geplant, die Bevölkerung über Symptome eines Schlaganfalls und das ‚richtige‘ Verhalten bei Auftreten dieser Symptome, aufzuklären. In einer randomisierten, kontrollierten Interventionsstudie werden Postleitzahlbezirke im Einzugsgebiet der teilnehmenden Krankenhäuser zu Interventions- und Kontrollgruppe randomisiert (*cluster randomisation*) und die Bevölkerung über 50 Jahre der Postleitzahlbezirke in der

Interventionsgruppe erhält die entsprechenden Aufklärungsbriefe. Die Bevölkerung der Postleitzahlbezirke in der Kontrollgruppe erhält keine Aufklärungsbriefe. Anschließend wird die Prähospitalzeit in beiden Gruppen verglichen. Zur Verkürzung der Intrahospitalphase werden nach Analyse der internen Abläufe Prozesse umgestellt und erneut evaluiert.

4.3 Lebensqualität von Patienten mit koronarer Herzkrankheit

4.3.1 Einbeziehung der Lebensqualität bei der Evaluation von Interventionen

Bei chronischen Erkrankungen wird immer mehr, vor allem bei längeren Überlebenszeiten, die gesundheitsbezogene Lebensqualität in dieser Zeit an Bedeutung gewinnen. Daher wird die Lebensqualität zunehmend als zumindest sekundärer Endpunkt in Interventionsstudien zur Evaluation von therapeutischen Maßnahmen erfasst bzw. in prospektive Beobachtungsstudien integriert. Ein Maß, um sowohl Überlebenszeit als auch die Lebensqualität in dieser Zeit zusammenfassen, sind die qualitätsadjustierten Lebensjahre (*quality-adjusted life-years, QALYs*). QALYs entsprechen Jahren, die in vollständiger Gesundheit verbracht werden, z. B. würden zwei Jahre mit nur 50%iger gesundheitsbezogener Lebensqualität ein QALY ergeben (Leidl 1998). Zur Berechnung von QALYs wird die Bewertung des Gesundheitszustands (zwischen 0 und 1) mit der darin verbrachten Zeit multipliziert. Die Bewertung des Gesundheitszustandes erfolgt mit Messinstrumenten wie z. B. dem EuroQoL Fragebogen, dabei ist 0 der schlechtest denkbare Gesundheitszustand und 100 der best denkbare Gesundheitszustand (Rabin 2001). Aus dem SF-36 lassen sich zurzeit noch keine QALYs berechnen, allerdings wird zunehmend daran gearbeitet, auch aus Messinstrumenten wie dem SF-36 eine Bewertung zu berechnen, die dann für die Ermittlung von QALYs verwendet werden kann (Brazier 2002). Bei der Evaluation von Interventionen bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen können dann die QALYs in der Interventions- und Kontrollgruppe im Sinne einer Kosten-Nutzwert-Analyse (*cost-utility analysis*) miteinander verglichen werden. Hier wird häufig ein arbiträrer Richtwert von 50000 € angenommen, die ein gewonnenes QALY kosten darf (Robinson 1993).

4.3.2 Methodische Probleme bei der Erfassung der Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegt bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit unter der Lebensqualität der deutschen Normpopulation (Bullinger 1998, Müller-Nordhorn, in print). Eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität erfolgt bei Patienten nach Revaskularisierung mittels aortocoronarem Venenbypass oder perkutaner transluminaler Angioplastie; insgesamt jedoch bleiben die Patienten, vor allem in Bezug auf ihre körperliche Lebensqualität, langfristig eingeschränkt. Vergleicht man die Lebensqualität in einer zur PIN Studie ähnlichen Altersgruppe der Normpopulation (61-70 Jahre), zeigen sich nur noch geringe Unterschiede zwischen der gesamten PIN Studienpopulation und der gleichaltrigen Normpopulation. Bei Patienten nach Herzinfarkt ist die Lebensqualität dann der gleichaltrigen Normpopulation entsprechend, während bei Patienten nach aortocoronarem Venenbypass die körperliche Lebensqualität deutlich unter der körperlichen Lebensqualität in dieser Altersgruppe der Normpopulation liegt.

Zwei wesentliche methodische Probleme bei der Erfassung der Lebensqualität bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit ist der hohe Prozentsatz an fehlenden Werten ('missings') und das Fehlen von krankheitsspezifischen Messinstrumenten, die international vergleichbar sind und nach standardisierten Methoden ins Deutsche übersetzt und anschließend validiert wurden.

Die Werte für den SF-36 bzw. SF-12 konnten für etwa ein Viertel der Patienten in der PIN Studie nicht berechnet werden. In Normpopulationen ist der Prozentsatz an fehlenden Werten im Vergleich sehr gering, allerdings liegt hier das Durchschnittsalter der Befragten deutlich unter dem Durchschnittsalter von Patienten mit koronarer Herzkrankheit (McHorney 1994, Bullinger 1998). Einige der Items mit überdurchschnittlich vielen fehlenden Werten sind die Items, die zur Berechnung der Subskalen körperliche und emotionale Rollenfunktion erforderlich sind. Diese Items beziehen sich von ihrer Fragestellung her zunächst auf die Situation in der Arbeit: „Die folgenden Fragen beschäftigen sich mit Ihrer körperlichen Gesundheit und Ihren Schwierigkeiten bei der Arbeit oder bei anderen alltäglichen Tätigkeit im Beruf bzw. zu Hause..“. Das Durchschnittsalter von Patienten in der PIN Studie lag bei 60 Jahren für Männer und bei 65 Jahren für Frauen und ist damit international mit anderen Studien vergleichbar. Lediglich 43% der Patienten arbeiteten vor dem akuten koronaren Ereignis und 31% nach 12 Monaten (Müller-Nordhorn 2003). Damit empfinden viele der Patienten diese Fragen als nicht mehr auf sie zutreffend und beantworten sie daher nicht (Hayes 1995; Mallinson 1998). Außerdem enthält der SF-36 Fragen mit doppelten Verneinungen, die schwierig zu verstehen sind, z. B. „Ich habe weniger geschafft als ich wollte“ mit der Antwortmöglichkeit „ja – nein“. Die Patienten mit fehlenden SF-36 Werten sind im Vergleich zu Patienten ohne fehlende Werte im Durchschnitt älter, weniger belastbar und haben einen schlechteren sozioökonomischen Hintergrund (McHorney 1994, Bjorner 1998, Mallinson 1998, Müller-Nordhorn, in print). Vor allem die schriftliche Befragung per Fragebogen ist häufiger mit fehlenden Werten verbunden als ein persönliches oder telefonisches Interview (Hayes 1995). Durch die fehlenden Werte vor allem bei älteren und kränkeren Patienten kann ein *response bias* nicht ausgeschlossen werden; dies schränkt die Generalisierbarkeit der Ergebnisse ein. Da der SF-36 im Vergleich zu anderen krankheitsübergreifenden Instrumenten bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit am besten bezüglich seiner psychometrischen Eigenschaften geeignet ist (Dempster 2000), wäre eine Weiterentwicklung des SF-36 im Hinblick auf die meist älteren Patienten mit dementsprechender Adaptation der Fragen eine mögliche Lösung. Telefonische und persönliche Interviews, die ebenfalls den Prozentsatz an fehlenden Werten reduzieren könnten, sind in der Regel mit höheren Kosten verbunden und daher oft nicht einsetzbar.

Dempster und Donnelly empfehlen in ihrer Arbeit neben dem SF-36 als krankheitsübergreifendes Messinstrument den Einsatz eines krankheitsspezifischen Messinstrumentes (Dempster 2000). Von den untersuchten krankheitsspezifischen Messinstrumenten schnitt der *Quality of Life after Myocardial Infarction* Fragebogen bezüglich seiner psychometrischen Eigenschaften bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit besser ab als der *Seattle Angina Questionnaire*, der *Quality of Life Index Cardiac Version*, der *Angina pectoris Quality of Life Questionnaire* oder der *Summary Index*. Zumindest der *Seattle Angina Questionnaire* und ein weiteres krankheitsspezifisches Messinstrument, der *MacNew*

Heart Disease questionnaire, sind vor kurzem ins Deutsche übersetzt und validiert worden (Hofer 2003). Die weitere Übersetzung ins Deutsche und Validierung von krankheitsspezifischen Messinstrumenten, z. B. nach den standardisierten Methoden des International Quality of Life Assessment Projektes, ist jedoch erforderlich. Den in Deutschland entwickelten krankheitsspezifischen Messinstrumenten wie z. B. der Zerssen Skala fehlt meist die internationale Vergleichbarkeit (Kunzendorff 1993).

5 ZUSAMMENFASSUNG

Innerhalb von Deutschland gibt es erhebliche Unterschiede in der kardiovaskulären Mortalität mit einer erhöhten Mortalität in den ostdeutschen Bundesländern im Vergleich zu den westdeutschen Bundesländern. Das Risiko, an einer koronaren Herzkrankheit zu sterben, ist in Ostdeutschland auch im Jahr 2000 etwa 50% höher als in Westdeutschland. Damit hat sich das Risikoverhältnis seit der Wiedervereinigung insgesamt wenig verändert, obwohl sowohl in Ost- als auch in Westdeutschland die koronare Mortalität abgenommen hat. Die Bundesländer mit den höchsten Mortalitätsraten für die koronare Herzkrankheit waren Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern und Sachsen-Anhalt im Nord-Osten. Das Bundesland mit den niedrigsten Mortalitätsraten war Baden-Württemberg im Süd-Westen, gefolgt von den beiden Stadtstaaten Berlin und Hamburg. Das erhöhte Risiko in den ostdeutschen Bundesländern betrifft sowohl die vorzeitige Mortalität durch eine koronare Herzkrankheit in der Altersgruppe unter 65 Jahre als auch die Mortalität in höheren Altersgruppen. Analog zu der koronaren Herzkrankheit ist das Risiko für eine zerebrovaskuläre Erkrankung in Ostdeutschland etwa 50% höher als in Westdeutschland. Auch hier blieb das Risikoverhältnis bei insgesamt abnehmender Mortalität seit der Wiedervereinigung relativ konstant. Die regionale Variation der kardiovaskulären Mortalität innerhalb von Europa wird mittlerweile in den aktuellen Leitlinien der europäischen Fachgesellschaften berücksichtigt. Für die Ermittlung des kardiovaskulären Risikos in den nächsten 10 Jahren werden unterschiedliche Risikocharts für Länder mit hohem und niedrigem Risiko verwendet. Da jedoch die regionale Variation innerhalb einzelner Länder ebenfalls erheblich ist, z. B. neben Deutschland auch in England und Frankreich, ist eine Weiterentwicklung der Risikocharts unter Integration auch der nationalen regionalen Variation erforderlich. Hier sind u. a. Risikofunktionen denkbar, die eine Eingabe der kardiovaskulären Mortalitätsraten auf regionaler Ebene, z. B. der Bundesländer, ermöglichen. Auch für die Versorgungsplanung ist die Berücksichtigung des höheren Bedarfs an präventiven und therapeutischen Maßnahmen in Ostdeutschland, bedingt durch das höhere kardiovaskuläre Risiko, notwendig.

Die möglichen Ursachen für die regionale Variation der kardiovaskulären Mortalität in Deutschland sind vielfältig und reichen von Unterschieden bei der Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren, soziodemographischen Faktoren, Lebensstilfaktoren und Umwelteinflüssen bis zu Unterschieden in der medizinischen Versorgung. In ökologischen Vergleichen ist das Risikoprofil für die meisten Risikofaktoren in Ostdeutschland ungünstiger als in Westdeutschland, sowohl für die Zeit vor als auch seit der Wiedervereinigung. Allerdings ist hier die Gefahr des ökologischen Trugschlusses gegeben, so dass weitere Untersuchungen zur Identifizierung der entsprechenden Risikofaktoren und Quantifizierung des attributablen Risikos erforderlich sind, z. B. durch Verknüpfung vorhandener Daten. Internationale Untersuchungen haben gezeigt, dass die für die regionale Variation verantwortlichen Faktoren in unterschiedlichen Ländern verschieden sein können. Durch die Bestimmung der verantwortlichen Faktoren in Deutschland ließen sich präventive Maßnahmen aus der Public Health Perspektive gezielt auf bestimmte Risikofaktoren richten, um längerfristig die Kluft in der kardiovaskulären Mortalität zwischen Ost- und Westdeutschland auszugleichen.

Etwa zwei Drittel der koronaren Todesfälle ereignen sich bereits vor dem Erreichen des Krankenhauses und bevor medizinische Hilfe einsetzen kann. Der prozentuale Anteil der Fälle von plötzlichem Herztod an der koronaren Mortalität ist trotz Abnahme der Mortalität weitestgehend unverändert geblieben. Zur Prävention des plötzlichen Herztodes und auch der nichttödlichen koronaren Ereignisse ist daher die effektive Primärprävention mit Einstellung der koronaren Risikofaktoren, die Reduktion von auslösenden Faktoren bzw. ein Schutz der Patienten während vulnerabler Phasen mit einem erhöhten Risiko und ein 'richtiges' Patientenverhalten in der Prähospitalphase erforderlich. Auslösende Faktoren schließen körperliche Anstrengung, emotionale Belastung, sexuelle Betätigung, Bedrohung von außen, z. B. durch Erdbeben, und Belastung durch eine erhöhte Luftverschmutzung ein. Ebenso ist das Risiko in den Morgenstunden, am Wochenanfang bei Arbeitnehmern und im Winter erhöht. Die meisten auslösenden Faktoren sind Bestandteil des Lebens und können daher nicht vollständig vermieden werden, allerdings bietet z. B. eine regelmäßige moderate körperliche Aktivität einen Schutz bei akuten körperlichen Belastungen oder Medikamente wie Aspirin und β -Blocker mindern das erhöhte Risiko am Morgen. Ebenso ist es erforderlich, die Bevölkerung über das 'richtige' Verhalten bei Auftreten von kardialen Symptomen aufzuklären. Das primäre Hilfesuchen über die Notrufnummer '112' in Deutschland oder '911' in den USA ist ein entscheidender Faktor, der mit einer kürzeren Prähospitalzeit der Patienten verbunden ist. Die Entwicklung von effektiven Bevölkerungskampagnen über das adäquate Vorgehen beim Auftreten von akuten kardialen Symptomen ist daher wesentlich, um längerfristig die Inzidenz des plötzlichen Herztodes innerhalb von Stunden zu senken und die Prognose der Patienten zu verbessern. Aufgrund neuerer Therapien wie der Lysetherapie bei selektierten Patienten mit Schlaganfall rückt auch hier die Dauer der Prähospitalphase verstärkt in den Vordergrund.

Während die klinische Forschung in randomisierten, kontrollierten Interventionsstudien klar die Effektivität von Medikamenten wie Aspirin, β -Blockern und Statinen in der Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit gezeigt hat, besteht ein deutliches Defizit in der Umsetzung dieser Forschungsergebnisse in die Routineversorgung von Patienten. Ein hoher Prozentsatz von Patienten mit koronarer Herzkrankheit wird nicht den aktuellen Leitlinien europäischer Fachgesellschaften entsprechend behandelt. Für Deutschland zeigte die PIN Studie zwar eine Verbesserung der koronaren Risikofaktoren während der stationären kardiologischen Rehabilitation, allerdings verschlechterten sich die Risikofaktoren im Verlauf der einjährigen Nachbeobachtung wieder deutlich. Ebenso erhielten ein Jahr nach Entlassung aus der stationären kardiologischen Rehabilitation nur 77% der Patienten Aspirin, 70% einen β -Blocker, 62% einen Lipidsenker und 53% einen ACE-Hemmer. Bei fast 40% der Patienten trat ein erneutes kardiales Ereignis ein. Im europäischen Kontext beschrieb die EUROASPIRE Studie eine ähnliche Diskrepanz zwischen Leitlinien und Routineversorgung. Um längerfristig die Versorgung der Patienten zu verbessern, sind daher sowohl gezielte Interventionen erforderlich, um die Einhaltung der Leitlinien durch die Ärzte zu fördern als auch, um die Compliance der Patienten mit Lebensstilmaßnahmen und medikamentöser Therapie zu verbessern.

Der Verlust an Produktivität durch eine vorzeitige Berentung bei koronarer Herzkrankheit führt zu hohen indirekten Kosten für die Gesellschaft. Außerdem ist eine fehlende Wiedereingliederung oft mit sozialen Folgen oder einem finanziellen Verlust für die Betroffenen verbunden. In der PIN Studie hatten von den initial Berufstätigen etwa zwei Drittel im Verlauf wieder ihre Arbeit aufgenommen. Prädiktoren für eine erfolgreiche berufliche Wiedereingliederung waren ein jüngeres Alter, eine sitzende Tätigkeit, berufliche Selbstständigkeit, eine gute körperliche und psychische Lebensqualität und ein besseres Ergebnis im Belastungs-EKG. Die frühzeitige Bestimmung von Prädiktoren für eine erfolgreiche bzw. für eine fehlende berufliche Wiedereingliederung kann dazu beitragen, die Patienten zu identifizieren, bei denen ein erhöhtes Risiko für eine fehlende berufliche Rehabilitation besteht. Dadurch kann die Versorgung durch das Rehabilitationsteam dementsprechend angepasst werden und die Patienten können bezüglich ihrer beruflichen Wiedereingliederung unterstützt werden.

Die Lebensqualität von Patienten mit koronarer Herzkrankheit ist, vor allem im Bereich der körperlichen Lebensqualität bei Patienten nach Revaskularisierung, eingeschränkt. Nach einem akuten Herzinfarkt bleiben körperliche und psychische Lebensqualität im Verlauf des 12-monatigen Beobachtungszeitraum im wesentlichen unverändert. Bei einem Vergleich zur entsprechenden Altersgruppe der Normpopulation (61-70 Jahre) zeigt sich nur noch ein geringer Unterschied zwischen den PIN Studienpatienten und der gleichaltrigen Normpopulation. Bei Patienten nach Revaskularisierung verbesserten sich zwar körperliche und psychische Lebensqualität nach dem Eingriff deutlich, die körperliche Lebensqualität blieb jedoch, vor allem bei Patienten nach aortocoronarem Venenbypass, weiterhin deutlich reduziert. Die Bestimmung von Prädiktoren für die Lebensqualität kann dazu beitragen, Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine reduzierte Lebensqualität frühzeitig zu identifizieren. Ein Vergleich des SF-36 mit 36 Items zur Erfassung der Lebensqualität mit dem kürzeren SF-12 mit 12 Items ergab eine hohe Korrelation zwischen den beiden Messinstrumenten bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit. Der Einsatz des SF-12 in Studien mit ausreichender Fallzahl kann somit den Umfang der Erhebungsinstrumente reduzieren und dadurch die Belastung für die Patienten und Untersucher.

Aus der Public Health Perspektive erfordern sowohl die regionalen Unterschiede in der kardiovaskulären Mortalität als auch die fehlende Einhaltung der Leitlinien in der Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen Interventionen zur Verbesserung der Versorgung. Es zeigt sich eine deutliche Diskrepanz zwischen den Ergebnissen der klinischen Forschung und der Versorgungssituation im Alltag. Eine verbesserte Verzahnung zwischen Forschern und Klinikern im stationären und ambulanten Bereich ist erforderlich, um Forschungsergebnisse zügig in die Patientenversorgung zu integrieren. Von besonderer Bedeutung für eine optimale Versorgung ist die Compliance der Patienten, hier sind Studien erforderlich, um die Effektivität von Interventionen zur Verbesserung der Compliance zu evaluieren. Längerfristige Ziele sind die Verringerung der Kluft in der kardiovaskulären Mortalität zwischen Ost- und Westdeutschland und eine weitere Reduktion der kardiovaskulären Mortalität durch eine verbesserte Primär- und Sekundärprävention.

6 ABKÜRZUNGEN

ACE	Angiotensin converting enzyme
ACVB	Aortocoronarer Venenbypass
AIDS	Acquired immune deficiency syndrome
BASS	Berlin Acute Stroke Study
BARI	Bypass Angioplasty Revascularization Investigation
CDC	Center for Disease Control
CINDI	Countrywide Integration Non-communicable Diseases Intervention
EKG	Elektrokardiogramm
EUROASPIRE	European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events
GAP	Guidelines Applied in Practice
GRACE	Global Registry of Acute Coronary Events
HDL	High density lipoprotein
HIV	Human immunodeficiency virus
ICD	International Classification of Diseases
IHD	Ischaemic heart disease
KORA	Kooperativen Gesundheitsforschung in der Region Augsburg
KSK	Körperliche Summenskala
LDL	Low density lipoprotein
MONICA	Monitoring of trends and determinants in cardiovascular disease
ORBITAL	Open Label Primary Care Study Rosuvastatin Based Compliance Initiatives To Achievements of LDL goals
PIN	Post Infarkt Nachsorge
PROCAM	Prospektive Cardiovasculäre Münster
PTCA	Perkutane transluminare koronare Angioplastie
PSK	Psychische Summenskala
QALY	Quality-adjusted life-years
SF-12	Short Form (SF)-12
SF-36	Short Form (SF)-36
tPA	tissue type plasminogen activator
TRIMM	Triggers and Mechanisms of Myocardial Infarction
VDR	Verein Deutscher Rentenversicherungsträger
WHO	World Health Organization

7. LITERATURVERZEICHNIS

- Albert CM, Mittleman MA, Chae CU, Lee IM, Hennekens CH, Manson JE. Triggering of sudden death from cardiac causes by vigorous exertion. *N Engl J Med* 2000;343:1355-1361.
- Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk factor profile: a statement for health professionals. *Circulation* 1991;83:356-362.
- Antiplatelet Trialists's Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
- Armstrong DL, Wing SB, Tyroler HA. United States mortality from ill-defined causes, 1968-1988: potential effects on heart diseases mortality trends. *Int J Epidemiol* 1995;24:522-527.
- Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Münster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J* 1998;19(suppl):A2-A11.
- Berger K, Kolominsky-Rabas P, Heuschmann P, Keil U. Die Häufigkeit des Schlaganfalls in Deutschland. *Dtsch Med Wochenschr* 2000;125:21-25.
- Bergmann KE, Mensink GB. Anthropometric data and obesity. *Gesundheitswesen* 1999;61(suppl):115-120.
- Bjorner JB, Damsgaard MT, Watt T, Groenvold M. Tests of the data quality, scaling assumptions, and reliability of the Danish SF-36. *J Clin Epidemiol* 1998;51:1001-1011.
- Bobak M, Feachem RGA. Air pollution and mortality in Central and Eastern Europe. *Eur J Public Health* 1995;5:82-86.
- Bobak M, Hense HW, Kark J, Kuch B, Vojtisek P, Sinnreich R, Gostomzyk J, Bui M, von Eckardstein A, Junker R, Fobker M, Schulte H, Assmann G, Marmot M. An ecological study of determinants of coronary heart disease rates: a comparison of Czech, Bavarian and Israeli men. *Int J Epidemiol* 1999;28:437-444.
- Boudrez H, De Backer G, Comhaire B. Return to work after myocardial infarction: results of a longitudinal population based study. *Eur Heart J* 1994;15:32-36.
- Brazier J, Roberts J, Deverill M. The estimation of a preference-based measure of health from the SF-36. *J Health Econ* 2002;21:271-292.
- Brown N, Melville M, Gray D, Young T, Munro J, Skene AM, Hampton JR. Quality of life four years after acute myocardial infarction: short form 36 scores compared with a normal population. *Heart* 1999;81:352-358.
- Bullinger M, Kirchberger I. Der SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand. Handbuch für die deutschsprachige Fragebogenversion. Göttingen Bern Toronto Seattle: Hogrefe Verlag für Psychologie, 1998.
- Caine N, Sharples LD, Wallwork J. Prospective study of health related quality of life before and after coronary artery bypass grafting: outcome at five years. *Heart* 1999;81:347-351.

- Caldwell MA, Miaskowski C. Mass media interventions to reduce help-seeking delay in people with symptoms of acute myocardial infarction: time for a new approach? *Patient Educ Couns* 2002;46:1-9.
- Cannon CP. Time to treatment of acute myocardial infarction revisited. *Curr Opin Cardiol* 1998;13:254-266.
- Critchley JA, Capewell S. Prospective cohort studies of coronary heart disease in the UK: a systematic review of past, present and planned studies. *J Cardiovasc Risk* 2003;10:111-119.
- De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancina G, Manger Cats V, Orth-Gomer K, Perk J, Pyorala K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003;24:1601-1610.
- Dempster M, Donnelly M. Measuring the health related quality of life of people with ischaemic heart disease. *Heart* 2000;83:614-644.
- Dockery DW, Pope CA 3rd, Xu X, Spengler JD, Ware JH, Fay ME, Ferris BG Jr, Speizer FE. An association with air pollution and mortality in six U.S. cities. *N Engl J Med* 1993;329:1753-1759.
- Downs JR, Clearfield M, Wels S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Kruyer W, Gotto AM. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. *JAMA* 1998;279:1615-1622.
- Ellert U, Knopf H. Satisfaction with living conditions and health. *Gesundheitswesen* 1999;61(suppl):145-150.
- EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE: a European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: principal results. European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events. *Eur Heart J* 1997;18:1569-1582.
- EUROASPIRE I and II Group. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. *Lancet* 2001;357:995-1001.
- Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies on incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurology* 2003;2:43-53.
- Fischer F, Schiele R, Zahn R, Schneider S, Wagner S, Senges J. Myocardial infarction in 1996-1998: a comparison between the „old“ and „new“ Lands of Germany. *Dtsch Med Wochenschr* 2000;125:1181-1185.
- Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, Torp-Pedersen C, Ball S, Pogue J, Moye L, Braunwald E. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000;355:1575-1581.

- Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999;318:1730-1737.
- Froom P, Cohen C, Rashcupkin J, Kristal-Boneh E, Melamed S, Benbassat J, Ribak J. Referral to occupational medicine clinics and resumption of employment after myocardial infarction. *J Occup Environ Med* 1999;41:943-947.
- Genoni M, Sessa F, Pasotti E, Malacrida R, Maggioni A, Moccetti T. Time loss in the therapy of acute heart infarct. *Schweiz Med Wochenschr* 1996;126:967-973.
- Gohlke H, Kubler W, Mathes P, Meinertz T, Schuler G, Gysan DB, Sauer G. Policy paper on primary prevention of cardiovascular diseases. *Z Kardiol* 2003;92:522-523.
- Goldberg RJ, Gurwitz JH, Gore JM. Duration of, and temporal trends (1994-1997) in, prehospital delay in patients with acute myocardial infarction: the second National Registry of Myocardial Infarction. *Arch Intern Med* 1999;159:2141-2147.
- Goldberg RJ, Steg PG, Sadiq I, Granger CB, Jackson EA, Budaj A, Brieger D, Avezum A, Goodman S. Extent of, and factors associated with, delay to hospital presentation in patients with acute coronary disease (the GRACE registry). *Am J Cardiol* 2002;89:791-796.
- Goldberg RJ, Yarzebski J, Lessard D, Gore JM. Decade-long trends and factors associated with time to hospital presentation in patients with acute myocardial infarction: the Worcester Heart Attack study. *Arch Intern Med* 2000;160:3217-3223.
- Grande G, Schott B, Badura B. Ergebnisorientierte Evaluation kardiologischer Rehabilitation. *Z für Gesundheitswissenschaften* 1996;4:335-348.
- Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S Jr, Fuster V. Grundy SM. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations. *Circulation* 1999;100:1481-1492.
- Hayes V, Morris J, Wolfe C, Morgan M. The SF-36 health survey questionnaire: is it suitable for use with older adults? *Age Ageing* 1995;24:120-125.
- Haynes RB, McDonald H, Garg AX, Montague P. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2003: Oxford: Update Software.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
- Heinemann LA, Barth W, Garbe E, Willich SN, Kunze K. Epidemiologische Daten zur Schlaganfallerkrankung Daten des WHO-MONICA-Projekts in Deutschland. *Nervenarzt* 1998;69:1091-1099.
- Heinemann L, Barth W, Löwel H. On the validity of the cardiovascular mortality statistics of the former GDR (German). *Z Gesundheitswissenschaften* 1998;2:108-119.

- Heinemann LA, Garbe E, Classen E, Willich SN, Barth W, Thiel C. Trends in cardiovascular risk factors in East Germany: three independent population studies as part of the project MONICA East Germany. *Dtsch Med Wochenschr* 1998;123:889-895.
- Heinemann LA, Greiser EM. Blood pressure, hypertension, and other risk factors in East and West Germany. *Ann Epidemiol* 1993;3(suppl):90-95.
- Hellenbrand W, Bauer G, Boeing H, Seidler A, Robra BP. Diet in residents of East and West Germany in 1991-1992 as ascertained by a retrospective food frequency questionnaire. *Soz Präventivmed* 2000;45:13-24.
- Hillen T, Schaub R, Hiestermann A, Kirschner W, Robra BP. Self rating in health is associated with stressful life events, social support and residency in East and West Berlin shortly after the fall of the wall. *J Epidemiol Community Health* 2000;54:575-580.
- Hofer S, Benzer W, Schussler G, von Steinbuchel N, Oldridge NB. Health-related quality of life in patients with coronary artery disease treated for angina: validity and reliability of German translations of two specific questionnaires. *Qual Life Res* 2003;12:199-212.
- Hoffmeister H, Bellach BM. Die Gesundheit der Deutschen. *RKI-Heft 7/1995*. Berlin: Robert-Koch Institut, 1995.
- Houston Miller N. Compliance with treatment regimens in chronic asymptomatic diseases. *Am J Med* 1997;102:43-49.
- Hunink MG, Goldman L, Tosteson AN, Mittleman MA, Goldman PA, Williams LW, Tsevat J, Weinstein MC. The recent decline in mortality from coronary heart disease, 1980-1990. The effect of secular trends in risk factors and treatment. *JAMA* 1997;277:535-542.
- Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA* 2002;288:462-467.
- Junge B, Nagel M. Das Rauchverhalten in Deutschland. *Gesundheitswesen* 1999;61(Suppl):121-125.
- Jungehülsing GJ, Rossnagel K, Nolte CH, Müller-Nordhorn J, Willich SN, Villringer A. Pre- and intrahospital delays after acute stroke - The Berlin Acute Stroke Study. *Cerebrovasc Dis* 2003;11(S4):11.
- Kannel WB, Gagnon DR, Cupples LA. Epidemiology of sudden coronary death: population at risk. *Can J Cardiol* 1990;6:439-444.
- Kannel WB, Wilson PW, D'Agostino RB, Cobb J. Sudden coronary death in women. *Am Heart J* 1998;136:205-212.
- Kesteloot H. Changes in all-cause and cardiovascular mortality rates in Eastern Europe: a missed opportunity. *Acta Cardiol* 2001;56:273-275.
- Klever-Deichart G, Hinzpeter B, Hunsche E, Lauterbach KW. Kosten der koronaren Herzkrankheiten über die verbleibende Lebenszeit von KHK-Fällen – eine Analyse des aktuellen Bestandes an KHK-Fällen in Deutschland aus gesellschaftlicher Perspektive. *Z Kardiol* 1999;88:991-1000.

- Krumholz HM, McHorney CA, Clark L, Levesque M, Baim DS, Goldman L. Changes in health after elective percutaneous coronary revascularization. A comparison of generic and specific measures. *Med Care* 1996;34:754-759.
- Kunzendorff E, Scholl U, Scholl M. Quality of life and coping in the comparison of various groups of chronic illness during inpatient rehabilitation. *Rehabilitation* 1993;32:177-84.
- Kuulasmaa K, Tunstall-Pedoe H, Dobson A, Fortmann S, Sans S, Tolonen H, Evans A, Ferrario M, Tuomilehto J. Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Project populations. *Lancet* 2000;355:675-687.
- Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326:1423-1429.
- Leidl R. Der Effizienz auf der Spur: Eine Einführung in die ökonomische Evaluation. In: Schwartz FW, Badura B, Leidl R, Raspe H, Siegrist J (Hrsg.). *Das Public Health Buch. Gesundheit und Gesundheitswesen*. München Wien Baltimore: Urban & Schwarzenberg, 1998.
- Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-1357.
- Löwel H, Meisinger C, Heier M, Hörmann A, Kuch B, Gostomzyk J, Koenig W. Geschlechtsspezifische Trends von plötzlichem Herztod und akutem Herzinfarkt. *Dtsch Med Wochenschr* 2002;127:2311-16.
- Mallinson S. The Short-Form 36 and older people: some problems encountered when using postal administration. *J Epidemiol Community Health* 1998;52:324-328.
- Marti B, Rickenbach M, Keil U, et al. Variation in coronary risk factor levels of men and women between the German-speaking MONICA centres. *Rev Epidemiol et Santé Publ* 1990;38:479-486.
- McBride P, Schrott HG, Plane MB, Underbakke G, Brown RL. Primary care practice adherence to National Cholesterol Education Program guidelines for patients with coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1998;158:1238-44.
- McGee HM, Graham T, Crowe B, Horgan JH. Return to work following coronary artery bypass surgery or percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Eur Heart J* 1993;14:623-628.
- McHorney CA, Kosinski M, Ware JE. Comparisons of the costs and quality of norms for the SF-36 health survey collected by mail versus telephone interview: results from a national survey. *Med Care* 1994;32:551-567.

- Mehta RH, Montoye CK, Gallogly M, Baker P, Blount A, Faul J, Roychoudhury C, Borzak S, Fox S, Franklin M, Freundl M, Kline-Rogers E, LaLonde T, Orza M, Parrish R, Satwicz M, Smith MJ, Sobotka P, Winston S, Riba AA, Eagle KA; GAP Steering Committee of the American College of Cardiology. Improving quality of care for acute myocardial infarction: The Guidelines Applied in Practice (GAP) Initiative. *JAMA* 2002;287:1269-76.
- Men T, Brennan P, Boffetta P, Zaridze D. Russian mortality trends for 1991-2001: analysis by cause and region. *BMJ* 2003;327:964-969.
- Mittag O, Kolenda KD, Nordman KJ, Bernien J, Maurischat C. Return to work after myocardial infarction/coronary artery bypass grafting: patients' and physicians' initial viewpoints and outcome 12 months later. *Soc Sci Med* 2001;52:1441-1450.
- Mittleman MA, Maclure M, Sherwood JB, Mulry RP, Tofler GH, Jacobs SC, Friedman R, Benson H, Muller JE. Triggering of acute myocardial infarction onset by episodes of anger. *Circulation* 1995;92:1720-1725.
- Morgenstern LB, Bartholomew LK, Grotta JC, Staub L, King M, Chan W. Sustained benefit of a community and professional intervention to increase acute stroke therapy. *Arch Intern Med* 2003;163:2198-202.
- Morris RW, Whincup PH, Lampe FC, Walker M, Wannamethee SG, Shaper AG. Geographic variation in incidence of coronary heart disease in Britain: the contribution of established risk factors. *Heart* 2001;86:277-283.
- Mosterd A, D'Agostino RB, Silbershatz H, Sytkowski PA, Kannel WB, Grobbee DE, Levy D. Trends in the prevalence of hypertension, antihypertensive therapy, and left ventricular hypertrophy from 1950 to 1989. *N Engl J Med* 1999;340:1221-1227.
- Müller-Nordhorn J, Arntz HR, Löwel H, Willich SN. Epidemiologie des plötzlichen Herztodes. *Intensivmed Notfallmed* 2001;38:499-507.
- Müller-Nordhorn J, Arntz HR, Löwel H, Willich SN. The epidemiology of sudden cardiac death. *Herzschr Elektrophys* 2001;12:3-8.
- Müller-Nordhorn J, Gehring J, Kulig M, Binting S, Klein G, Gohlke H, Völler H, Bestehorn K, Krobot KJ, Willich SN. Berufliche Wiedereingliederung nach kardiologischer Rehabilitation. *Soz Präventivmed* 2003;48:370-378.
- Müller-Nordhorn J, Kulig M, Binting S, Völler H, Gohlke H, Linde K, Willich SN, PIN Study Group. Quality of life in the year following cardiac rehabilitation. *Qual Life Res* 2004;13:399-410.
- Müller-Nordhorn J, Roll S, Willich SN. Comparison of the Short Form (SF)-12 health status instrument with the SF-36 in patients with coronary heart disease. *Heart* 2004;90:523-527.
- Müller-Nordhorn J, Rossnagel K, Mey W, Willich SN. Regional variation and time trends in mortality from ischemic heart disease: East and West Germany 10 years after reunification. *J Epidemiol Community Health* (2004, in print).

- Müller-Nordhorn J, Willich SN. Bedeutung der Prähospitalphase bei akutem Myokardinfarkt - Auslöseereignisse und Patientenverhalten. *Intensivmed Notfallmed* 1999;36:642-651.
- Müller-Nordhorn J, Willich SN. Triggering of acute coronary syndromes. *J Clin Basic Cardiol* 2000;3:73-79.
- Müller-Nordhorn J, Willich SN. Increasing Adherence to Statin Therapy. *Disease Management & Health Options* (2004, in print).
- Müller-Nordhorn J, Kulig M, Binting S, Völler H, Krobot KJ, Willich SN. Regional variation in medication following coronary events in Germany. *Int J Cardiol* (2004, in print)
- Myerburg RJ, Castellanos A. Cardiac arrest and sudden cardiac death. In: Braunwald E (Hrsg.). *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine* (5th ed.). New York: Saunders WB, 1997;742-779.
- Myerburg RJ, Interian A Jr, Mitrani RM, Kessler KM, Castellanos A. Frequency of sudden cardiac death and profiles of risk. *Am J Cardiol* 1997;80(Suppl 2):10F-19F.
- Nolte E, Shkolnikov V, McKee M. Changing mortality patterns in East and West Germany and Poland. II: Short-term trends during transition and in the 1990s. *J Epidemiol Community Health* 2000;54:899-906.
- Pardell H, Roure E, Drygas W, Morava E, Nussel E, Puska P, Uhanov M, Laaksonen M, Tresserras R, Salto E, Salleras L. East-West differences in reported preventive practices. *Eur J Public Health* 2001;11:393-396.
- Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, Fortmann SP, Franklin BA, Goldstein LB, Greenland P, Grundy SM, Hong Y, Miller NH, Lauer RM, Ockene IS, Sacco RL, Sallis JF, Smith SC, Stone NJ, Taubert KA. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update. *Circulation* 2002;106:388-91.
- Perleth M, Mannebach H, Busse R, Gleichmann U, Schwartz FW. Cardiac catheterization in Germany. Diffusion and utilization from 1984 to 1996. *Int J Technol Assess Health Care* 1999;15:756-766.
- Petrie KJ, Weinman J, Sharpe N, Buckley J. Role of patients' view of their illness in predicting return to work and functioning after myocardial infarction: longitudinal study. *BMJ* 1996;312:1191-1194.
- Phillips LS, Branch WT, Cook CB, Doyle JP, El-Kebbi IM, Gallina DL, Miller CD, Ziemer DC, Barnes CS. Clinical inertia. *Ann Intern Med* 2001;135:825-34.
- Pickard AS, Johnson JA, Penn A, Lau F, Noseworthy T. Replicability of SF-36 summary scores by the SF-12 in stroke patients. *Stroke* 1999;30:1213-1217.
- Pineiro F, Gil V, Pastor R, Donis M, Torres MT, Merino J. Factors involved in the non-compliance of the pharmacologic treatment of dyslipidemia. *Aten Primaria* 1998;21:425-30.
- Pocock SJ, Henderson RA, Seed P, Treasure T, Hampton JR. Quality of life, employment status, and anginal symptoms after coronary angioplasty or bypass surgery. *Circulation* 1996;94:135-142.

- Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQoL Group. *Ann Med* 2001;33:337-343.
- Rawles J, Light J, Watt M. Quality of life in the first 100 days after suspected acute myocardial infarction--a suitable trial endpoint? *J Epidemiol Community Health* 1992;46:612-616.
- Renner E. The Black Triangle area—fit for Europe? Numerical air quality studies for the Black Triangle area. *Ambio* 2002;31:231-235.
- Robinson R. Cost-utility analysis. *BMJ* 1993;307:859-62.
- Rosamond WD, Chambless LE, Folsom AR, Cooper LS, Conwill DE, Clegg L, Wang CH, Heiss G. Trends in the incidence of myocardial infarction and in mortality due to coronary heart disease, 1987 to 1994. *N Engl J Med* 1998;339:861-867.
- Rossmagel K, Müller-Nordhorn J, Kulig M, Willich SN. Regional trends in cerebrovascular mortality in Germany after unification (1990-1999). *Cerebrovasc Dis* 2003;16:418-22.
- Sackett DL, Snow JC. Compliance in Health Care. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1979.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moyer LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001-1009.
- Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. *Eur Heart J* 1997;18:1231-48.
- Sarti C, Rastenyte D, Cepaitis Z, Tuomilehto J. International trends in mortality from stroke, 1968 – 1994. *Stroke* 2000;31:1588-1601.
- Sarti C, Stegmayr B, Tolonen H, Mahonen M, Tuomilehto J, Asplund K; WHO MONICA Project. Are changes in mortality from stroke caused by changes in stroke event rates or case fatality? Results from the WHO MONICA Project. *Stroke* 2003;34:1833-1840.
- Schott T (Hrsg.). Rehabilitation und die Wiederaufnahme der Arbeit. Weinheim München: Juventa, 1996.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-1389.
- Second Joint Task Force of European and other Societies. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998;19:1434-1503.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301-1307.
- Statistisches Bundesamt. Gesundheitsbericht für Deutschland. Stuttgart: Metzler-Poeschel, 1998;416.

- Statistisches Bundesamt. Bevölkerung und Erwerbstätigkeit. Fachserie 1 Reihe 1. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt, 1999.
- Statistisches Bundesamt. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt, 2003. <http://www.gbe-bund.de>.
- Statistische Ämter der Länder. Volkswirtschaftliche Gesamtrechnungen der Länder. Entstehung, Verteilung und Verwendung des Bruttoinlandsprodukts in den Ländern und Ost-West-Großraumregionen Deutschlands 1991-2001. Stuttgart: Statistisches Landesamt Baden-Wuerttemberg, 2002.
- Thamm M. Blood pressure in Germany - update review of state and trends. *Gesundheitswesen* 1999;61(suppl):90-93.
- Thefeld W. Prevalence of diabetes mellitus in adults in Germany. *Gesundheitswesen* 1999;61(suppl):85-89.
- Thiel C, Heinemann L. Nutritional behaviour differences in Germany. *Rev Environ Health* 1996;11:35-40.
- Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet* 1999;353:1547-1557.
- Tunstall-Pedoe H, Vanuzzo D, Hobbs M, Mähönen M, Cepaitis Z, Kuulasmaa K, Keil U. Estimation of contribution of changes in coronary care to improving survival, event rates, and coronary heart disease mortality across the WHO MONICA Project populations. *Lancet* 2000;355:688-700.
- Uemura K, Pisa Z. Trends in cardiovascular disease mortality in industrialized countries since 1950. *Wld Hlth Stat Quart* 1988;41:155-178.
- Umweltbundesamt. Umweltdaten Deutschland 2002. Berlin: Umweltbundesamt, 2002.
- Varaillac P, Sellier P, Iliou MC, Corona P, Prunier L, Audouin P. Return to work following myocardial infarction. Medical and socio-professional factors. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1996;89:203-209.
- Verband Deutscher Rentenversicherungsträger (VDR) (Hrsg.) VDR Statistik Rentenzugang des Jahres 2002. Band 145. Würzburg: Referat Statistisches Berichtswesen; 2003.
- Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003;326:1419-1424.
- Ware JE, Kosinski M, Keller SD. SF-36 Physical and Mental Summary Scales: A User's Manual. Boston, MA: New England Medical Center, The Health Institute, 1994.
- Ware JE, Snow KK, Kosinski M, Gandek B. SF-36 Health Survey. Manual and Interpretation Guide. Boston, MA: New England Medical Center, The Health Institute, 1993.
- Ware JE, Kosinski M, Keller SD. A 12-item short-form health survey. *Med Care* 1996;34:220-223.
- Ware JE, Kosinski M, Keller SD. SF-12: How to score the SF-12 Physical and Mental Health Summary

- Scales. Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated, Third Edition, 1998.
- Weaver WD. Time to thrombolytic treatment: Factors affecting delay and their influence on outcome. *J Am Coll Cardiol* 1995;25(suppl):3S-9S.
- WHO. The World Health Report 2002: Reducing risks, promoting healthy life. Geneva: WHO, 2002.
- Wiesner G, Grimm J, Bittner E. Zum Herzinfarktgeschehen in der Bundesrepublik Deutschland: Prävalenz, Inzidenz, Trend, Ost-West-Vergleich. *Gesundheitswesen* 1999;61(suppl 2):S72-8.
- Wiesner G., Grimm J, Bittner E. Schlaganfall: Prävalenz, Inzidenz, Trend, Ost-West-Vergleich. *Gesundheitswesen* 1999;61:S79-S84.
- Willich SN, Lewis M, Löwel H, Arntz HR, Schubert F, Schröder R. Physical exertion as a trigger of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:1684-1690.
- Willich SN, Löwel H, Mey W, Trautner C. Regionale Unterschiede der Herz-Kreislauf Mortalität in Deutschland. *Dt Ärzteblatt* 1999;96:A483-488.
- Willich SN, Müller-Nordhorn J, Kulig M, Binting S, Gohlke H, Hahmann H, Bestehorn K, Krobot K, Völler H, PIN Study Group. Cardiac risk factors, medication, and recurrent clinical events after acute coronary disease – a prospective cohort study. *Eur Heart J* 2001;22:307-313.
- Willich SN, Müller-Nordhorn J, Englert H, Upmeier H, Meyer-Sabellek W, Wegscheider K. Disease-related costs in patients with hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2003;24(suppl):586.
- Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-1847.
- Winkler G, Holtz H, Döring A. Comparison of food intakes of selected populations in former East and West Germany: results from the MONICA Projects Erfurt and Augsburg. *Ann Nutr Metab* 1992;36:219-234.
- Winkler G, Brasche S, Döring A, Heinrich J. Dietary intake of middle-aged men from an East and a West German city after the German reunification: do differences still exist? *Eur J Clin Nutrition* 1998;52:98-103.
- Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:312-318.
- Writing Group for the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Five-year clinical and functional outcome comparing bypass surgery and angioplasty in patients with multivessel coronary disease. A multicentre randomized trial. *JAMA* 1997;277:715-721.
- Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta-blockade during and after myocardial infarction, an overview of the randomised trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985;27:335-371.
- Zatonski WA, McMichael AJ, Powles JW. Ecological study of reasons for sharp decline in mortality from ischemic heart disease in Poland since 1991. *BMJ* 1998;316:1047-1051.

Zentralinstitut für die kassenärztliche Vereinigung in der Bundesrepublik Deutschland.
Gesundheitszustand und ambulante medizinische Versorgung der Bevölkerung im Ost-West-
Vergleich. Publikationsreihe „Wissenschaftliche Reihe“ Band 56. Köln: Deutscher Ärzte-
Verlag, 2000.

Zipes DP, Wellens HJJ. Sudden cardiac death. *Circulation* 1998;98:2334-2351.

8 DANKSAGUNG

Zunächst bedanke ich mich ganz herzlich bei Prof. Stefan N. Willich, Direktor des Institutes für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, für die große Unterstützung und Förderung, die diese Arbeit erst ermöglicht haben. Die kreativen Ideen und innovativen Gedanken von Prof. Willich zeigten immer wieder neue Gedankenwege auf und wirkten als Motor für Forschungsprojekte und Diskussion der Ergebnisse.

Ebenso bedanke ich mich sehr bei den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Institutes, die mit ihrer intensiven Arbeit erheblich zur Durchführung der Projekte beigetragen haben.

Natürlich waren besonders meine Eltern mit ihrer liebevollen, fortwährenden Unterstützung und ihrem Verständnis in arbeitsintensiven Zeiten eine wesentliche Unterstützung. Auch meine Freunde haben mit netten Gesprächen und schönen Momenten dazu beigetragen, dass es inmitten der Arbeit auch entspannte Phasen gab.

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

gemäß Habilitationsordnung der Medizinischen Fakultät Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- keine staatsanwaltschaftlichen Ermittlungsverfahren gegen mich anhängig sind,
- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde bzw. welchen Ausgang ein durchgeführtes Habilitationsverfahren hatte;
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen wurden, sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlerinnen oder Wissenschaftlern und technischen Hilfskräften und die Literatur vollständig angegeben sind,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

11. 04. 2004

J. Nülle - Nordhorn

Datum

Unterschrift